Eva Hoch · Chris M. Friemel
Miriam Schneider *Hrsg.*

Cannabis

Potenzial und Risiko
Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme





Cannabis: Potenzial und Risiko
Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme

Eva Hoch, Chris Maria Friemel, Miriam Schneider (Hrsg.)

Cannabis: Potenzial und Risiko

Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme

Mit 45 Abbildungen

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages



Herausgeber
Eva Hoch
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum der Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
München, Germany

Chris Maria Friemel
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum der Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
München, Germany

Miriam Schneider
Entwicklungspsychologie und Biologische Psychologie
Psychologisches Institut der Universität Heidelberg
Universität Heidelberg
Heidelberg, Germany

ISBN 978-3-662-57290-0 ISBN 978-3-662-57291-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-57291-7

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

1. Auflage 2019

Umschlaggestaltung: deblik Berlin
© Fotonachweis Umschlag: © darren415 / stock.adobe.com

Springer

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature
Die eingetragene Gesellschaft ist „Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg“

Geleitworte

Foreword

A major public policy experiment is underway in the Americas. Since 2012, 8 US states have legalised recreational cannabis use, Uruguay decided to do so in 2013 and the Canadian government announced that it would do so in 2018. It may take a decade or more for the effects of this policy on public health and societal well-being to become clear by which time it may be difficult to reverse the policy. Given these developments, there has been a heightened interest in evidence on the adverse health effects of recreational cannabis use. A leading group of European researchers with an impressive expertise in the health and psychological effects of cannabis has systematically summarised the findings from major reviews of the research literature on the adverse effects of nonmedical cannabis use. They have used transparent processes to identify relevant reviews, outlined the evidential standards they have used in evaluating these reviews and they have synthesized the evidence in ways that policy makers will find useful.

The review confirmed that there is consistent epidemiological and experimental evidence that cannabis use acutely impairs cognitive performance and psychomotor coordination in ways that modestly increase the risk of persons having a car crash if they drive while intoxicated.

The cognitive effects of daily cannabis use over months or years are less clear cut because there have been few longitudinal studies and very fewer studies have examined whether the cognitive effects in long term users are reversed after sustained abstinence. A dependence syndrome is an undoubted risk for anyone who uses cannabis regularly, especially if they do so daily. The risk increases if users initiate in adolescence. Dependence is an underappreciated risk of cannabis use that is sometimes dismissed as an artefact of cannabis prohibition in that users only seek treatment to avoid criminal sanctions. This claim is implausible in view of the high rates of treatment seeking for cannabis use problems in the Netherlands which de facto legalised personal use in the 1970s. Cannabis dependence is the pattern of use most often associated with poor mental health, other substance use disorders, and poorer psychosocial outcomes.

The review provides a nuanced analysis of the evidence on whether cannabis use increases the risk of psychosis. It notes that there is a doubling or trebling of risk in daily cannabis users and that this risk is most often expressed in persons with a pre-existing vulnerability e. g. personal or family history of psychotic symptoms. The role of personal history is important risk information for persons with a first degree relative who has a psychosis. Early initiation of cannabis use in adolescence and regular use through adolescence is strongly correlated with poorer educational outcomes, such as early school leaving. This is probably the most socially important psychosocial outcome of cannabis dependence, given the effects that poor educational outcomes have on young adults' life chances. The complication in interpreting the evidence is that the young people who are most likely to initiate use early and become regular cannabis users are at higher risk of educational under-achievement before they use cannabis, because of school difficulties in primary school, childhood conduct disorder or social disadvantage. But there is little doubt that when these young people become regular cannabis users it makes their often poor outlook much worse and increases their risks of persistent social disadvantage in adulthood.

Regular cannabis use in adolescence and young adulthood is also associated with an increased risk of common mental disorders such as anxiety and depression. As the review

notes, there is more uncertainty about whether cannabis plays a causal role in the onset and persistence of these disorders. The risk of these disorders is modestly increased and persons with symptoms of these disorders in adolescence are more likely to use cannabis and alcohol and to develop problematic patterns of use of both drugs. It seems likely that adding a cannabis use disorder to an anxiety or depressive disorder will worsen the outlook for either disorder.

The possible long term adverse health effects of regular cannabis use throughout adulthood are still poorly understood. Under prohibition very few cannabis users engage in daily cannabis use over decades; it has been much more common for them to desist from using cannabis in their mid to late 20s. There are reasons to suspect, given similarities between the constituents of cannabis and tobacco smoke, that daily cannabis smoking over decades may increase the risks of respiratory disease, respiratory cancers and cardiovascular disease. So far the evidence most consistently shows an elevated risk of chronic bronchitis. The findings on COPD and respiratory cancers have been mixed and their interpretation complicated by the fact that most regular cannabis smokers are or have been daily cigarette smokers. An increased cardiovascular risk from cannabis smoking is looking more probable. This is of potentially greater concern given increased cannabis use among older adults for both medical and nonmedical reasons in the USA.

The review's findings are broadly congruent with two other similar reviews completed in the past two years by the World Health Organisation (2016) and the United States National Academy of Science (2017). The agreement in their findings is reassuring and enhances the credibility of all the reviews in light of the incompleteness and ambiguity of the available evidence. Critics of cannabis prohibition have with some justice argued that in the past equivocal evidence that recreational cannabis use can harm users has been over-interpreted. The repeal of prohibition raises a different set of interpretative risks: over-estimating the medical benefits of cannabis to hasten the legalisation of recreational use; and under-estimating the risks of daily cannabis use, especially when it is initiated in adolescence and continued througout young adulthood. There is a reasonable concern that the prevalence of daily use will increase after legalisation as will the typical duration of cannabis use. Additional concerns are raised by the proliferation of high potency cannabis extracts in US states that have legalised cannabis. More potent cannabis products are likely to increase the risks of dependence and the adverse effects of cannabis use on the cognitive performance and mental health of young users.

I hope that we can avoid replicating the amnesia about the adverse health effects of alcohol that occurred after the repeal of national alcohol prohibition in the USA when all evidence of harm was dismissed as temperance propaganda. The effective communication to the community of the findings of credible reviews of the scientific literature like that of Eva Hoch and colleagues provides the best prospects of avoiding this undesirable public health outcome.

Wayne Hall
Centre for Youth Substance Abuse Research,
University of Queensland
National Addiction Centre,
Kings College London

Foreword

In this 21st century health care must be delivered by adherence to the highest ethical standards and be informed by sound scientific evidence. Health care professionals must practice medicine in a competent and empathetic manner, respecting patients' needs and beliefs in a spirit of shared-decision making, and must conform to the foundation principle of "first do no harm".

Cannabinoids and medical cannabis in particular have emerged as possible treatments for many illnesses that have to date presented treatment challenges. The human endocannabinoid system functions to maintain homeostasis by counterbalancing the "fight and fly" mechanism. With function to promote calm, sleep and appetite and also reduce pain and inflammation, harnessing these effects with an administered product seems ideal. Although laboratory studies of the effects of cannabinoids has been extensive and promising regarding health and disease, preclinical studies cannot immediately be translated into an expected effect in humans. It is only in recent years that the clinical evidence for effect of cannabis as a therapy has been explored.

Clinicians seek to heal disease and relieve suffering, but for many conditions the current therapeutic toolbox is limited. This is especially true for chronic pain due to a multitude of diseases, various neurological diseases and mental health disorders. It can therefore be understood that patients seek treatment options that may be outside the traditional treatment paradigm. Propelled by reports of thousands of years of medicinal use, the enthusiasm of the media, personal testimonies, as well as an immense corporate financial interest, cannabis has been accepted almost uncritically by the public as well as various jurisdictions worldwide, as a therapeutic option for many conditions. However, the scientific evidence for effect requires careful scrutiny.

This comprehensive review has undertaken this task. The authors have compiled an outstanding document by critically evaluating the published literature that addresses the questions of potential benefits and risks for medical cannabis by use of sound methodology. This overview of systematic reviews will be a foundation for continued work and scientific discussion of cannabis use for medical purposes in the future. Clinical research regarding cannabis has been hampered in the past due to the mostly illegal status of this substance in many countries, and therefore the evidence for both the positive and negative effects in the care of patients is scanty. At this time, the conclusions of this review must be used to guide both clinical practice and the decisions of regulatory authorities.

Examination of the positive effects of cannabis is disappointing. With some report of cannabinoids, but not the herbal preparation, improving nausea and vomiting associated with chemotherapy, there is less evidence for effect in other conditions. Cannabinoids may slightly improve appetite in persons with cancer, and increase weight in those with HIV/AIDS, but at the expense of frequent immediate unpleasant side effects. For all other conditions, including chronic pain, spasticity and mental disorders, the evidence for any substantial effect is lacking. Oftentimes, patients report subjective improvement in symptoms that may not be easily measurable, or may not reach statistical or clinical significance. This was observed for conditions such as spasticity in multiple sclerosis and pain reduction in chronic pain conditions. For all studies, cannabis treatments commonly cause side effects, which are seldom serious, but are often sufficiently severe to warrant discontinuation of treatment. The immediate side effects relate to impairment in cognitive abilities, psychomotor control, especially when driving a vehicle, and acute effects on mental health, including risk of anxiety, exacerbations of manic symptoms, and development of psychosis,

amongst others. The long term risks, especially for therapeutic use by patients, are less clear, but reflecting on information obtained from persons using cannabis recreationally, there is evidence for global effect on memory, development of cannabis dependence and substance abuse disorder, more mental health disease and poorer lifetime educational attainment.

In summary, the studies of the therapeutic effects of cannabis for patients fall short of the threshold for solid science for a number of reasons: studies are mostly of short duration, with some even a few days, whereas the need to treat the conditions proposed are mostly lifelong; there have been various methods of administration; various molecular contents; often heterogeneous diseases within a specific study, and inconsistent outcome measures. Importantly, the risks related to cannabis use have mostly been reported for recreational users, who are younger and in better health than patients with chronic illnesses. Furthermore, there remain many questions regarding the therapeutic and societal effects of cannabis including: for which diseases do we truly have no treatment, what will be the effect of interaction with other drugs, what about particular patient populations such as the elderly, young people or those with long standing chronic disease, and finally the overall societal consequences of use of products with psychoactive effects.

Even although the plant Cannabis sativa has been used as a medicinal agent for thousands of years, naive acceptance of anecdote and personal testimony, in the absence of clear scientific evidence, cannot be accepted to justify use in this age. Cannabis is not a panacea for all ills. The importance of evidence-based medicine is at the crux of competent medical practice and has been highlighted in recent decades. Based on the evidence assembled in this review it behoves the medical community to move forward rapidly to study the potential of medicinal cannabis according to current rigorous scientific standards.

Mary-Ann Fitzcharles MB,ChB,
Rheumatologist and Pain Medicine Physician
McGill University

Foreword

Cannabis is a generic term used for drugs produced from plants and tinctures belonging to the genus Cannabis and it is the most widely used recreational substance in Western countries including Europe, North America and Australia. Recreational long-term or heavy use of cannabis has been associated with the development of dependence, chronic bronchitis, and increased risk of chronic psychosis disorders in persons with a predisposition for development of such disorders. The acute effects of short-term cannabis are more controversial and may include impaired memory, impaired motor coordination with an associated increased risk of involvement in motor vehicle accidents, altered judgment and, in high doses, paranoia and psychosis.

Medical cannabis refers to the use of cannabis or cannabinoids as medical therapy to treat disease or alleviate symptoms. Canada and the Netherlands have government-run programs in which specialized companies supply quality-controlled herbal cannabis. In the United States, 23 states and Washington, DC (May 2015), have introduced laws to permit the medical use of cannabis. Within the European Union, medicinal cannabis laws and praxis vary wildly between countries. Recently there is a lot of discussion about the possible benefits of cannabis for therapeutic use, and as always, it is either favoured or opposed by ideological positions rather than by scientific evidence relating to the balance between benefits and risks of taking cannabinoids for therapeutic use. Therefore, it is important to summarize the available evidence to assess in an objective and transparent way the overall risks and possible benefits of taking cannabinoids.

This document provides an evaluation of the benefits and harms of cannabis use in adults by collecting, analysing and critically appraising all relevant studies on this topic. It represents a useful tool for evidence-based decision making and may be particularly helpful to detect signals of unknown adverse effects. Regulatory authorities and organizations with a role of providing guidance on health matters, have an obvious need of aggregated evidence as a basis for making regulatory decisions or for issuing treatment recommendations. This need is particularly compelling in areas with uncertainties in terms of beneficial or harmful effects of competitive treatments, or in terms of economic consequences for the health care systems. In these areas, the promotion of a document like this that summarizes the available evidence, may result in new knowledge to inform regulatory decisions. While individual studies were not able to detect a signal, the pooling process allowed to reach the statistical power required to highlight a difference on the outcomes of interest and particularly for adverse events. The need for more effective and transparent ways to produce better and more relevant research results aimed at improving patients', consumers', policy makers', researchers' and ultimately citizens', decision making has been the key message of the Evidence-Based Movement (EBM) over the last few decades. It is widely accepted that research is a crucial investment to improve patients care, foster innovation, knowledge advancement and social and economic development. Synthesising research should bring better future research by identifying where relevant questions have not been properly addressed, how most common methodological pitfalls occur, and how wastes that take places at different stages of the research process can be avoided. The production of reliable, relevant and accessible evidence seems to be the scope of this work. Nevertheless, the extent to which a review can draw conclusions about the effects of an intervention depends on whether the data and results from the included studies are valid. The quality of the evidence reflects the estimated likelihood that future research could change the direction or magnitude of the estimated intervention effect for a speci-

fic outcome and the population in question. So, an added value of this work has been to highlight that that there is insufficient knowledge to determine definitively the level of risk associated with cannabis use and that there is a need of effective action by research bodies to meet the evidence gap and improve the strength of the evidence underpinning recommendations and guidance on this topic.

Laura Amato
Department of Epidemiology Lazio
Region- ASL Rome1
Co-ordinating Editor Cochrane Drugs and
Alcohol Group

Vorwort

Keine Droge führt derzeit zu so intensiven, teilweise leidenschaftlich geführten Diskussionen wie Cannabis. Wie riskant ist der Gebrauch von Cannabis zu Rauschzwecken? Welches Potenzial birgt Cannabis, wenn es als Arznei genutzt wird? Wie sollte gesellschatlich mit der Substanz umgegangen werden?

Die Cannabisforschung ist eine noch junge Disziplin. Erst Anfang der 1990-er Jahre wurde das sogenannte endocannabinoide System als Teil des menschlichen Nervensystems entdeckt. Dies verbesserte unser Verständnis über die Wirkung der Cannabinoide, der Inhaltsstoffe der Hanfpflanze Cannabis sativa. Das körpereigene Cannabissystem ist in seiner Komplexität jedoch längst noch nicht vollständig erforscht – geschweige denn verstanden. Immer mehr und schneller werden wissenschaftliche Informationen zum Thema Cannabis verfügbar. Das macht die Datenlage für Experten wie Laien schwer überschaubar.

Um den internationalen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Potenzial und den Risiken von Cannabinoiden der letzten 10 Jahre zusammenzufassen und zu bewerten, hat das Bundesministerium für Gesundheit diese nun vorgelegte Expertise in Auftrag gegeben. Über 18 Monate lang haben wir eine „State-of-the-Art“-Literaturrecherche in fünf internationalen Datenbanken durchgeführt. Unser Anliegen war es, dabei systematisch, transparent, nachvollziehbar und an den höchsten methodischen Standards orientiert vorzugehen.

Erfreulicherweise unterstützen 30 nationale und internationale Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dieses „Mammutprojekt“. Als Autoren oder methodische Berater stellten sie ihre Fachkenntnis ehrenamtlich zur Verfügung. Unser aller Bestreben war es, aus der Fülle der vorliegenden Studien inhaltlich angemessene, objektive Aussagen abzuleiten. Wissenschaftliche Kriterien wurden hierbei zugrunde gelegt, potenzielle Interessenkonflikte vor Studienbeginn erfasst und ausgeschlossen.

Die neue Cannabisexpertise liefert Erkenntnisse über unterschiedlich ausgeprägte Effekte von Cannabiniođen. Die aufgedeckten Risiken des Cannabiskonsums zum Freizeitgebrauch können künftig für eine gezieltere Prävention, Früherkennung und Behandlung genutzt werden. Im Bereich der medizinischen Anwendung von Cannabis kann die dargelegte Evidenz der Entwicklung von Behandlungsempfehlungen dienen. An Stellen, wo sich Inkonsistenzen oder Wissenslücken zeigen, wurden auch Desiderate für Forschungsvorhaben ausgesprochen. Kein Bestandteil der Expertise war die juristische Bewertung der Substanz Cannabis. Möglicherweise können die evidenzbasierten Ergebnisse jedoch dazu beitragen, die gesellschaftliche Diskussion zu versachlichen.

Dieses Projekt ist mit großem Engagement, Zeitaufwand und Herzblut der Beteiligten entstanden. Ihnen sei an dieser Stelle sehr herzlich dafür gedankt! Besonders hervorgehoben werden sollen Angelika Heimann und Ingrid Weber (beide Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim) und die Lektorin Michaela Mallwitz für ihre hochprofessionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Buches. Mögen viele Menschen von ihm profitieren!

Eva Hoch – für die Projektgruppe
München im Mai 2018

Inhaltsverzeichnis

Mitarbeiterverzeichnis

Autorinnen und Autoren

Adorjan, Kristina, Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Kristina.Adorjan@med.uni-muenchen.de

Bonnet, Udo, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen
Grutholzallee 21
44577 Castrop-Rauxel
Deutschland
u.bonnet@evk-castrop-rauxel.de

Falkai, Peter, Prof. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Peter.Falkai@med.uni-muenchen.de

Friemel, Chris Maria, Dr.
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
chris.friemel@med.uni-muenchen.de

Hasan, Alkomiet, Priv.-Doz. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Alkomiet.Hasan@med.uni-muenchen.de

Häuser, Winfried, Prof. Dr.
Klinik für Innere Medizin 1 (Gastroenterologie, Hepatologie, Onkologie, Stoffwechsel- und Infektionskrankheiten, Psychosomatik)
Klinikum Saarbrücken gGmbH
Winterberg 1
66119 Saarbrücken
Deutschland
whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

Hermann, Derik, Prof. Dr.
Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J 5
68159 Mannheim
Deutschland
Derik.Hermann@zi-mannheim.de

Hinz, Burkhard, Prof. Dr.
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Rostock
Schillingallee 70
18057 Rostock
Deutschland
Burkhard.Hinz@med.uni-rostock.de

Hoch, Eva, Priv.-Doz. Dr.
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
eva.hoch@med.uni-muenchen.de

Höfler, Michael, Dr.
Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie
Technische Universität Dresden
Chemnitzer Straße 46a
01187 Dresden
Deutschland
michael.hoefler@tu-dresden.de

Jakob, Luise
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Luise.Jakob@med.uni-muenchen.de

Kabisch, Johannes, B.SC.
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Johannes.Kabisch@gmx.de

Kambeitz, Joseph, Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Joseph.Kambeitz@med.uni-muenchen.de

Koethe, Dagmar, Prof. Dr.
Brain and Mind Centre
The university of Sydney
94 Mallett Street
Camperdown
NSW 2050
Australia
dagmar.koethe@sydney.edu.au

Kraus, Ludwig, Prof. Dr.
IFT Institut für Therapieforschung
Leopoldstraße 175
80804 München
Deutschland
Kraus@ift.de

Lewecke, F. Markus, Prof. Dr.
Brain and Mind Centre
The university of Sydney
94 Mallett Street
Camperdown
NSW 2050
Australia
markus.leweke@sydney.edu.au

Lutz, Beat, Prof. Dr.
Institut für Physiologische Chemie und Deutsches Resilienz Zentrum
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 6
55128 Mainz
Deutschland
blutz@uni-mainz.de

Niemann, Dominik
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
dominik.niemann@gmx.de

Paul, Liane, Dr.
Institut für Rechtsmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
Forensische Toxikologie
Nußbaumstraße 26
80336 Müchen
Deutschland
Liane.Paul@med.uni-muenchen.de

Petzke, Frank, Prof. Dr.
Universitätsmedizin Göttingen
Schmerz-Tagesklinik und -Ambulanz, Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Deutschland
frank.petzke@med.uni-goettingen.de

Pfeiffer-Gerschel, Tim, Dr.
IFT Institut für Therapieforschung
Leopoldstraße 175
80804 München
Deutschland
Pfeiffer-Gerschel@ift.de

Pogarell, Oliver, Prof. Dr.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Oliver.Pogarell@med.uni-muenchen.de

Preuss, Ulrich, Prof. Dr.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
VITOS-Klinik
Austraße 40
35745 Herborn
Deutschland
Ulrich.Preuss@vitos-herborn.de

Radbruch, Lukas, Prof. Dr.
Universitätsklinikum Bonn
Klinik für Palliativmedizin
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
Deutschland
lukas.radbruch@ukbonn.de

Sarubin, Nina, Prof. Dr.
Hochschule Fresenius
Infanteriestraße 11a
80797 München
Deutschland
nina.sarubin@hs-fresenius.de

Schacherbauer, Kathrin
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
kathrin.schacherbauer@gmx.de

Schäfer, Michael, Prof. Dr.
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt op. Intensivmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin
Deutschland
micha.schaefer@charite.de

Schmieder, Sophia
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus
Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
sophiaschmieder@yahoo.com

Schneider, Miriam, Priv.-Doz. Dr.
Entwicklungspsychologie und Biologische Psychologie
Psychologisches Institut der Universität Heidelberg
Universität Heidelberg
Hauptstraße 47–51
69115 Heidelberg
Deutschland
miriam.schneider@mailbox.org

Simon, Roland
IFT Institut für Therapieforschung
Leopoldstraße 175
80804 München
Deutschland
RolandRSimon@t-online.de

Storr, Martin, Prof. Dr.
Gesundheitszentrum
Medizinisches Versorgungszentrum
Gauting-Starnberg
Bahnhofstraße 30
82131 Gauting
Deutschland
GIDoc@gmx.de

von Keller, Rupert, Dr.
Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
rupert.vonkeller@gmail.com

Wissenschaftliche und methodische Beratung

Alferink, Judith, Priv.-Doz. Dr.
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Albert-Schweitzer-campus 1 Gebäude A9
48149 Münster
judith.alferink@ukmuenster.de

Copeland, Jan, Prof. Dr.
Cannabis Information and Support (CIS)
21 Cassandra Ave
PO Box 257
Australien
profj@ciscopeland.com

Ferri, Marica, Dr.
Head of Sector – Best Practices, Knowledge Exchange And Economic Issues Consequences, Responses And Best Practices Unit
European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)
Praça Europa 1, 1249–289
Lissabon
Portugal
marica.ferri@emcdda.europa.eu

Fowler, Christopher, Professor
Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience
Umeå University
Building 2B
University Hospital
SE-90187 Umeå
Sweden
cf@pharm.umu.se

Abkürzungen

2-AG	2-Arachidonylglycerol
5-HA-Rezeptor	Hydroxytryptaminrezeptor
95% KI	95%-Konfidenzintervall
ABACADAE-Design	A: „Konsumieren wie gewöhnlich“-Bedingungen; B–E: Cannabis-Abstinenzbedingungen
ABDH 6	alpha/beta-Hydrolase domain containing 6
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AEA	Anandamid (Arachidonsäurederivat)
Aids	“acquired immune deficiency syndrome” (erworbenes Immundefizienzsyndrom)
ANOVA	Analysis of Variance
aOR	„adjusted“ Odds Ratio
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	“cyclic adenosine phosphate” (zyklisches Adenosinmonophosphat)
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CB1/CB 2	Cannabis-1-Rezeptor, Cannbis-2-Rezeptor
CBC	Cannabichromen
CBD	Cannabidiol
CBDV	Cannabidivarin
CBG	Cannabigerol
CBN	Cannabinol
CBV	Cannabivarin
CCT	Critical Tracking Task
CERQual	Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research
CHDS	Christchurch Health and Development Study
CINV	chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis
CNR 1	Cannabis-1-Rezeptor
COMPACT	Computerized Attention and Concentration Tests
COX	Cyclooxygenase
CPT	Continuous Performance Test
CREB	cAMP response element-binding protein
CRPS	“complex regional pain syndrome” (komplexes regionales Schmerzsyndrom)
CTT	Critical Tracking Task
CVLT	California Verbal Learning Test
d	Cohen’s d (Maß der Effektstärke)
DAT	Divided Attention Test
DBD	diastolischer Blutdruck
df	“degrees of freedom” (Freiheitsgrade)
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler CKortex
DMARD	“disease-modifying antirheumatic drug”
DRUID Project	Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAE	Autoimmun-Enzephalomyelitis
eCB-System	endogenes Cannabinoidsystem
ed	„embryonic day“ (Tag der Embryonalentwicklung)
ESPAD	European School Survey Project on Alcohol and other Drugs
FAAH	Fatty-Acid-Amide-Hydrolase (Fettsäureamid-Hydrolase)
FEV_1	Exspirationssekundenvolumen
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure, γ-Aminobuttersäure
GHB	Gamma-Hydroxibuttersäure
GnRH	“Gonadotropin-„releasing“ hormone”
GPR55	Orphan“-G-Protein-gekoppelter Rezeptor
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Herzfrequenz

HIV	„human immunodeficiency virus“
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HPG	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems
IMMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
IOP	intraokulärer Druck
IQ	Intelligenzquotient
I-QOL	Incontinence-Quality of Life (Inkontinenz Lebensqualität)
KI	Konfidenzintervall
LBW	„low birth weight“
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LoE	Level of Evidence
MA	Metaanalyse
MAGL	Monoazylglyzerol-Lipase
MAP-Kinase	“mitogen-activated“ Proteinkinase
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA)
MDMB-CHMICA	Methyl{2-[1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-carboxamido]-3,3-dimethylbutanoat}
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mPFC	medialer Präfrontalkortex
MPU	medizinisch-psychologische Untersuchung
mRNA	„messenger RNA“ (Boten-RNA)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	multiple Sklerose
MSN	“medium spiny neurons”
MUSP	Mater-University of Queensland Study of Pregnancy and Outcomes
n	Anzahl der Elemente in der Stichprobe
NAB	Nabilone-Gruppe
NAc	Nucleus accumbens
NADA	N-Arachidonoyl-Dopamin
NESARC-Studie	National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINCDS-ADRA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINCDS-AIREN	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherché et l'Enseignement en Neurosciences
NK1-Rezeptor	Neurokininrezeptor
NNH	“number needed to harm”
NNTB	“number Needed To Treat for additional benefit”
NNTH	“number Needed To Treat for additional harm”
NPS	neue psychoaktive Substanzen
NSAID	„non-steroidal anti-inflammatory drug“ (nichtsteroidaler Entzündungshemmer)
OAB	“overactive bladder” (überaktive Blase)
OBC	“overall bladder condition” (Gesamtsituation der Blase)
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
OEA	Oleoylethanolamid
OR	Odds-Ratio
p	„probability-value“ (Koeffizient der Signifikanz)
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PBO-Gruppe	Placebo-Gruppe
PEA	N-Palmitoylethanolamid
PET	Positronen-Emmissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PICO	Patients/Interventions/Comparisons/Outcomes
PKA	Proteinkinase A
POMC-Gen	Pro-opiomelanocortin-Gen
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register for Systematic Reviews
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
rCBF	„reduction of cerebral blood flow" (Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses)
RCT	"randomized-controlled trial"
RD	"risk difference"
ROBIS	"risk of bias in systematic reviews"
RR	"relative risk"
SAD-CBD	Sweet Afghani Delicious Cannabidiol
SAD-PLAC	Sweet Afghani Delicious Placebo
SAE	„severe adverse event" (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SC	synthetisches Cannabinoid
SDB	systolischer Blutdruck
SDM	Zahlen-Symbol-Test
SE	"standard error" (Standardfehler)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	standardisierte mittlere Differenz
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
SPM	Raven's Standard Progressive Matrices
SR	systematisches Review
TAO	Thromboangiitis obliterans (Buerger-Syndrom)
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
THC	Tetrahydrocannabinol
THC-COOH	THC-Metabolit 11-nor-9-Carboxy-Tetrahydrocannabinol
THCV	Δ^9-Tetrahydrocannabivarin
TOSSA	Sustained Selective Attention Test
TRPV1	"transient receptor potential vanilloid receptor type 1"
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UTI	„urological tract infection" (Infektion des Harntraktes)
VAHCS	Victorian Adolescent Health Cohort Study
VTA	ventrales tegmentales Areal
WMS	Wechsler Memory Scale
ZNS	zentrales Nervensystem
Δ^8-THC	Delta 8-Tetrahydrocannabinol, Cannabinol
Δ^9-THC	Delta 9-Tetrahydrocannabinol

Cannabis, Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem

Miriam Schneider, Eva Hoch, Roland Simon, Tim Pfeiffer-Gerschel, Ludwig Kraus, Winfried Häuser, Beat Lutz

E. Hoch, C. M. Friemel, M. Schneider (Hrsg.), *Cannabis: Potenzial und Risiko*
https://doi.org/10.1007/978-3-662-57291-7_1

1.1 Cannabis: Botanische, kulturelle und historische Aspekte

Miriam Schneider, Eva Hoch

Die Nutzung der Hanfpflanze (*Cannabis L.*) und ihrer Produkte durch den Menschen zu religiösen und medizinischen Zwecken, aber auch wegen ihrer euphorischen und entspannenden Wirkung, reicht tausende von Jahren zurück. Der Hanf gehört ebenso wie die Gattung *Humulus* (Hopfen) der Familie der *Cannabaceae* (Hanfgewächse) an. Die Anzahl der Arten in der Gattung Cannabis wurde lange diskutiert und bleibt weiterhin umstritten. Gegenstand der Debatte war die Frage, ob *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* und Cannabis *ruderalis* jeweils eigene Arten darstellen. Aktuell wird meist eine einzige vielfältige Art (*Cannabis sativa L.*) mit verschiedenen Variationen angenommen, andere Forscher plädieren dagegen für eine Unterteilung in zwei getrennte Arten (*Cannabis sativa* und *Cannabis indica*) (Laursen 2015; ElSohly et al. 2017; Russo 2007).

Ursprünglich stammt die Hanfpflanze aus Zentralasien, ist aber heute in fast allen warmen und gemäßigten Zonen der Erde verbreitet. Die einjährige Pflanze bildet nur einen Stiel aus, der eine Höhe von bis zu 5 m erreichen kann. Die krautige Hanfpflanze ist diözisch (zweihäusig). Die weibliche Pflanze (Hanfhenne) ist größer, dichter belaubt und später reif als die männliche Form, die als Femelhanf bezeichnet wird.

Aufgrund der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von Cannabis verwundert es nicht, dass der Hanf die wohl älteste Nutzpflanze des Menschen sein dürfte, die nicht (ausschließlich) der Ernährung dient. Den ältesten archäologischen Beweis für die Verwendung von Cannabis lieferte ein 10.000 Jahre altes Hanfseil aus dem Stiel der Pflanze, welches in Taiwan gefunden wurde (Laursen 2015).

Präparationen der Hanfpflanze (im Folgenden als „Cannabis“ bezeichnet) gehören zu den ältesten Rauschmitteln und besitzen eine lange Tradition als Nutz- und Heilpflanze. Schriftliche Hinweise auf eine solche psychotrope und/oder therapeutische Nutzung von Cannabispräparaten (z. B. aus China, Indien, Ägypten) reichen teilweise über 4000 Jahre zurück (Friedman und Sirven 2017; Russo 2007).

Die häufigsten Formen von pflanzlichem Cannabis sind

- die getrockneten Blüten und Blätter der weiblichen Hanfpflanze (Marihuana, umgangssprachlich: „Gras“) und
- das aus dem Harz der Blütenstände gewonnene, meist zu bräunlich-grünen Platten gepresste Haschisch („Dope“, „Shit“).

Selten wird Cannabisöl in Nahrungsmitteln ingestiert (Hoch et al. 2015).

Die Hanfpflanze enthält über 500 Substanzen, von denen über 100 den Cannabinoiden zugeordnet werden, welche durch ihre Interaktion mit dem Endocannabinoidsystem (s. ► Abschn. 1.2) die psychoaktiven und/oder therapeutischen Effekte von Cannabis vermitteln. Daneben finden sich zudem in der Pflanze noch weitere Nicht-Cannabinoide, wie z. B. Terpenoide, Flavonoide und Stickstoffverbindungen (ElSohly et al. 2017).

Die Einschätzung der Potenz von Cannabis erfolgt gängigerweise anhand des Gehalts eines der bedeutendsten pflanzlichen Cannabinoide: das Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC). Der THC-Gehalt ist dabei bei Marihuana am niedrigsten, höher im Harz, und am höchsten im Cannabisöl. Einen hohen THC-Gehalt weist zudem noch Sinsemilla auf. Hierbei handelt es sich um unbefruchtete weibliche Blütenstände. Zusätzlich von Bedeutung für die Risikobewertung beim Freizeitgebrauch sowie des Wirkprofils bei medizinischer Nutzung von Cannabispräparaten ist auch deren Gehalt bezüglich des Cannabinoids Cannabidiol (CBD), welches teilweise den Effekten von THC entgegenwirkt (Swift et al. 2013; ElSohly et al. 2016) (für eine detaillierte Beschreibung der Cannabinoide und ihrer Wirkweise s. ► Abschn. 1.3)

Eine Metaanalyse über Veränderungen des THC-Gehalts von 1979–2009 berichtete über einen signifikanten Anstieg der Cannabispotenz für Europa und die USA (Cascini et al. 2012). Dieser globale Trend für eine weitere Zunahme der Cannabispotenz bei einer zusätzlichen Reduktion von Cannabidiol (CBD) und damit der Verschiebung

der CBD:THC-Verhältnis zugunsten von THC, bestätigt sich auch in weiteren aktuellen Studien, beispielsweise für die USA (ElSohly et al. 2016), Australien (Swift et al. 2013), Frankreich (Dujourdy und Besacier 2017) und Italien (Zamengo et al. 2015).

1.2 Wirkweise von Cannabis: Aufbau und Funktion des Endocannabinoidsystems

Miriam Schneider, Beat Lutz

1.2.1 Signalübertragung im Nervensystem

Informationsweiterleitung und Kommunikation zwischen Nervenzellen (Neurone) beinhalten zwei Vorgänge:

- die elektrische Signalübertragung und
- die chemische Signalübertragung.

Die Betrachtung dieser Vorgänge kann im Zellkörper (Soma) des Neurons beginnen, dort, wo die verschiedenen eintreffenden Nervenimpulse zusammengeführt werden. Typischerweise werden von dort dann die „verarbeiteten" Nervenimpulse über die Nervenfasern (Axone) bis zum Ende des Axons geleitet. Um die weitere Erregungsweiterleitung zu ermöglichen, muss die Erregung nun an die nächste Nervenzelle – genauer gesagt ihre Dendriten – weitergegeben werden. Dies geschieht an den Verbindungsstellen, den Synapsen. Diese bestehen aus dem Endköpfchen des Axons der Senderzelle (Präsynapse) und dem Endköpfchen des Dendriten der Empfängerzelle (Postsynapse). Den Raum zwischen Prä- und Postsynapse nennt man synaptischen Spalt.

Um die Informationsübertragung zwischen den Neuronen regulieren zu können, gibt es zwischen den Nervenzellen chemische Botenstoffe (Neurotransmitter). Erreicht ein Signal das Ende einer Nervenzelle, werden dort Neurotransmitter ausgeschüttet, die daraufhin zur postsynaptischen Seite diffundieren, um an spezifische Bindungsstellen, sogenannte Rezeptoren, binden und diese aktivieren zu können. Abhängig vom Neurotransmitter und Rezeptor wird eine Aktivierung oder Hemmung der postsynaptischen Zelle bewirkt. Dieser Übertragungsweg ist zwar etwas langsamer als die elektrische Weiterleitung im Axon, ermöglicht aber durch den Einsatz unterschiedlicher Neurotransmitter die Modulation des Signals und somit des Informationsgehalts (s. Abb. 1.1).

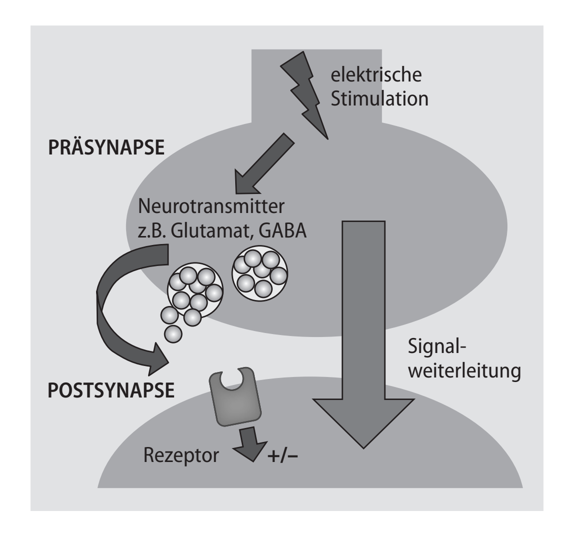


Abb. 1.1 Vereinfachte Darstellung der Signalübertragung an einer Synapse. Durch elektrische Stimulation (Aktionspotenzial) kommt es zur Freisetzung von Neurotransmittern. Diese aktivieren an der postsynaptischen Seite spezifische Bindungsstellen (Rezeptoren), welche aktivierende oder hemmende Effekte auslösen können

1.2.2 Das Endocannabinoidsystem

Ähnlich wie viele psychoaktive Substanzen und Drogen sind die Inhaltsstoffe der Hanfpflanze *Cannabis sativa* – die Cannabinoide – in der Lage, körpereigene Signalsysteme unseres Nervensystems zu beeinflussen. Das System, um welches es sich hier im Speziellen handelt, ist ein Signalsystem mit bestimmten Funktionen und weitreichender Verbreitung sowohl im Nervensystem wie auch im gesamten Körper: das körpereigene Cannabinoidsystem, genannt Endocannabinoidsystem (eCB-System).

Da dieses wichtige Signalsystem erst im Zusammenhang mit der Forschung über die Wirkweise der Inhaltsstoffe von Cannabispräparaten entdeckt wurde, diente die Hanfpflanze, *Cannabis sativa*, auch als Namensgeber. Das System fungiert als wichtiger Neuromodulator – ist also in der Lage, die Aktivität anderer Neurotransmittersysteme zu beeinflussen, und dient damit der Erhaltung der Homöostase im Nervensystem (Kano et al. 2009; Lutz et al. 2015; Katona und Freund 2012). Es umfasst spezifische Bindungsstellen und endogene Liganden sowie deren auf- und abbauende Enzyme. Interessanterweise ist das eCB-System phylogenetisch schon sehr alt und findet sich auch sehr weit verbreitet im Tierreich (z. B. bei allen Säugern, bei Vögeln, Amphibien, Fischen etc.) (Elphick 2012).

Cannabinoidrezeptoren

Cannabinoide entfalten ihre Wirkung im Zentralnervensystem (ZNS) und im Körper über spezifische Bindungsstellen, die sogenannten Cannabinoidrezeptoren (CB-Rezeptoren). Zwei dieser Bindungsstellen, CB1 und CB2, wurden bisher identifiziert und ausführlich charakterisiert – weitere Rezeptoren werden diskutiert. Der CB1-Rezeptor wurde zuerst bei Nagern entdeckt (Devane et al. 1988) und 1990 sequenziert (Matsuda et al. 1990), der CB2-Rezeptor wurde später in Immunzellen gefunden (Munro et al. 1993).

Beide Rezeptoren sind sogenannte Gi/o-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit 7 Transmembrandomänen.

Ursprünglich nahm man an, dass der CB1-Rezeptor primär auf Nervenzellen im Gehirn und der CB2-Rezeptor ausschließlich in der Peripherie, in Immunzellen, lokalisiert sei. Diese Annahme gilt aber nach dem heutigen Forschungsstand als nicht mehr aktuell, und man geht heute davon aus, dass beide Rezeptoren sowohl im ZNS als auch in der Peripherie zu finden sind (Hu und Mackie 2015; Kano et al. 2009).

CB1-Rezeptoren

Der zunächst bei der Ratte identifizierte CB1-Rezeptor besteht aus 473 Aminosäuren, das menschliche Homolog hierzu aus 472 Aminosäuren. Die Rezeptoren weisen zwischen den Spezies eine Vergleichbarkeit der Aminosäuresequenz von 97–99% auf (Kano et al. 2009).

Der CB1-Rezeptor gehört mit zu den am häufigsten exprimierten Rezeptoren im Säugergehirn.

- Hohe Dichten an CB1-Rezeptorprotein finden sich hier weit verteilt, insbesondere in
  - den Basalganglien,
  - der Substantia nigra,
  - dem Hippocampus,
  - dem Riechkolben (Bulbus olfactorius) und
  - dem Kleinhirn (Cerebellum).
- Moderate Dichten zeigen sich in der Großhirnrinde (Cortex cerebri) und in weiteren Regionen des Vorderhirns, wie beispielsweise im Septum, der Amygdala, dem Hypothalamus, aber auch den parabrachialen Kernen des Hirnstamms, dem Nucleus solitarius und im Hinterhorn des Rückenmarks (Kano et al. 2009; Lu und Mackie 2016).
- Eine vergleichsweise geringe CB1-Rezeptordichte findet sich in Gehirnarealen mit hoher Relevanz für lebenshaltende Prozesse, wie beispielsweise der Medulla oblongata im Hirnstamm.

Daher ergeben sich für den Konsum von Cannabispräparaten im Vergleich zu anderen Drogen auch geringe Mortalitätsraten, da Cannabinoide z. B. keine Hemmung der Atemregulation auslösen können wie Opioide (Hu und Mackie 2015).

Die Hauptzahl der CB1-Rezeptoren findet sich auf Axonendigungen, das Vorkommen auf den Zellköpern von Neuronen wurde aber ebenfalls gezeigt. Interessanterweise variiert die Expressionsstärke der CB1-Rezeptoren stark zwischen verschiedenen Zelltypen und auch Gehirnregionen. Insbesondere die regionsabhängige, abweichende Expression von CB1-Rezeptoren auf Neuronen der bedeutendsten hemmenden (γ-Aminobuttersäure, GABA) und erregenden (Glutamat) Neurotransmitter des ZNS fand bisher viel Beachtung in der Forschung und reflektiert die Komplexität und Variabilität der Funktionen des eCB-Systems (Übersicht in Hu und Mackie 2015; Garcia et al. 2016a; Lutz et al. 2015). Neben der neuronalen Expression, die lange Zeit im Vordergrund stand, gewinnt inzwischen auch die Expression auf Gliazellen immer mehr an Bedeutung, da CB1-Rezep-

toren auf Astrozyten und Mikroglia nachgewiesen werden konnte (Busquets-Garcia et al. 2017; Hu und Mackie 2015).

Neben dem weitläufigen zentralnervösen Vorkommen finden sich CB1-Rezeptoren zudem auch weit verbreitet in der Peripherie (Maccarrone et al. 2015). Nachgewiesen wurden die Rezeptoren u. a. in folgenden Organ(system)en (Galiegue et al. 1995; Kendall und Yudowski 2016; Garcia et al. 2016a): der Nebenniere, Fettzellen, dem Herz, der Lunge, der Leber, der Milz, dem Pankreas, dem Gastrointestinaltrakt, im Mund, im Auge, in der Haut, in der Prostata, dem Uterus, den Ovarien, den Hoden, im Knochen, dem Gefäßendothel und weiteren Geweben.

Bei CB1-Rezeptoren findet, ähnlich wie bei anderen G-Protein gekoppelten Rezeptoren, oftmals eine Paarbildung – eine sogenannte Rezeptordimerisierung oder -oligomerisierung – statt. Es konnte gezeigt werden, dass CB1-Rezeptoren im Gehirn meist homodimere Komplexe bilden (Mackie 2005; Smith et al. 2010). Darüber hinaus können CB1-Rezeptoren aber auch heterodimere Komplexe mit anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren formen, wie z. B. dopaminerge D2-, μ, κ und δ-Opioid-, Adenosin-A2A- und Serotonin-5-HT2A Rezeptoren (Smith et al. 2010; Vinals et al. 2015).

CB2-Rezeptoren

Es handelt sich hier ebenfalls um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, dessen 360-Aminosäuren-Sequenz beim Menschen allerdings nur zu 44% mit der des CB1-Rezeptors übereinstimmt. Der CB2-Rezeptor der Ratte gibt es 2 Varianten, und kodiert für ein Protein mit 360 oder 410 Aminosäuren (Kano et al. 2009).

CB2-Rezeptoren finden sich hauptsächlich in Zellen des Immunsystems, hier insbesondere in hoher Dichte in Makrophagen, CD4+- und CD8+-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Daneben wurden CB2-Rezeptoren auch in Mikroglia nachgewiesen, welche gewissermaßen als Immunzellen des Gehirns fungieren, und hier in der Lage sind, die Migration und Infiltration dieser Art von Gliazellen in Areale mit akut ablaufenden Entzündungs- und Degenerationsprozessen zu modulieren (Atwood und Mackie 2010).

Daneben finden sich Hinweise auf die Expression von CB2 in vielen weiteren Geweben, wie z. B.

Endothelzellen der Lunge, vaskulären Strukturen, Milz, Haut, Knochen (Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten), Gastrointestinaltrakt, in Organen und Gewebe mit reproduktiver Funktion (z. B. Spermatogonien, Plazenta, Ovarien, Oozyten), im enterischen (Darm-) Nervensystem (Übersicht in Atwood und Mackie 2010; Lu und Mackie 2016; Fügedi et al. 2014), und nach neueren Erkenntnissen auch in Nervenzellen – bisher u. a. detektiert in: Zerebellum, Hippokampus, Hirnstamm, ventralem tegmentalem Areal (VTA), Thalamus und Hypothalamus (Atwood und Mackie 2010; Zhang et al. 2014; Stempel et al. 2016).

Komplikationen und Unklarheiten über den Nachweis des CB2-Rezeptors in Nervenzellen ergaben sich lange Zeit u. a. durch die geringe Expressionsdichte im Vergleich zu CB1-Rezeptoren sowie der Verwendung unspezifischer Antikörper. Zudem erhöht sich offenbar das Vorkommen an CB2-Rezeptoren in Neuronen kurzfristig durch pathologische Bedingungen (z. B. Verletzung des Nervs, neurodegenerative Prozesse) (Atwood und Mackie 2010; Hu und Mackie 2015; Malfitano et al. 2014).

Praktischer Hinweis

- Die Aussagekraft einer Studie zur Expression von CB2 hängt oftmals von den verwendeten Methoden ab – idealerweise sollten hierbei sowohl anatomische als auch genetische, pharmakologische und biochemische Techniken kombiniert werden (Atwood und Mackie 2010; Zhang et al. 2014; Stempel et al. 2016).

Weitere Rezeptoren

Neben den klassischen CB-Rezeptoren – CB1 und CB2 – gibt es weitere Rezeptoren, welche an den Effekten von endogenen und exogenen Cannabinoiden beteiligt zu sein scheinen. Erwähnenswert sind hier unter anderem der Vanilloid-VR1-Rezep-

tor („transient receptor potential vanilloid receptor type 1"; TRPV1), der „Orphan"-G-Protein gekoppelte Rezeptor GPR55, sowie die Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) (Lu und Mackie 2016; Brown 2007; Zygmunt et al. 1999).

Allerdings wird die Aufnahme dieser Rezeptoren in die CB-Rezeptorfamilie im Feld der Cannabinoidforschung immer noch kontrovers diskutiert. Es ist jedoch klar gezeigt worden, dass z. B. das Endocannabinoid Anandamid an diese Rezeptoren bindet und in der Lage ist, sie zu regulieren.

Liganden

Zu den körpereigenen Liganden – den Endocannabinoiden – zählen unter anderem die Arachidonsäurederivate

- Anandamid (AEA) und
- 2-Arachidonylglycerol (2-AG).

AEA ist ein Partialagonist an beiden CB-Rezeptoren (partielle Agonisten binden die Rezeptoren, aktivieren aber nur unvollständig die nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade) und ein voller Agonist für TRPV1, wohingegen 2-AG ein voller Agonist für CB1 und CB2 ist (Kano et al. 2009; Castillo et al. 2012).

Endocannabinoide können aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften nicht wie andere Botenstoffe in Vesikeln gespeichert werden, sondern werden typischerweise bei Bedarf aktivitätsabhängig durch den Anstieg intrazellulärer Kalziumspiegel synthetisiert. Beide Endocannabinoide werden sehr schnell abgebaut, was maßgeblich auf die hydrolytische Wirkung zweier Enzyme – der Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) und der Monoazylglyzerol-Lipase (MAGL) – zurückzuführen ist. FAAH ist hauptsächlich für den Abbau von AEA zuständig, kann aber auch 2-AG abbauen, wohingegen MAGL den Hauptanteil von 2-AG metabolisiert.

Beide Endocannabinoide können aber auch von weiteren Enzymen verstoffwechselt werden, beispielsweise: AEA: NAAA; 2-AG: MAG Kinase, α,β-Hydrolase (ABHD)6 und ABHD12; AEA und 2-AG: Cytochrome P450, Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen (COX)-2 (Blankman und Cravatt 2013; Kano et al. 2009; Pertwee 2014). Eine Besonderheit von 2-AG ist neben seiner Rolle als endogener Ligand im eCB-System seine zusätzliche Beteiligung an der Eicosanoidsynthese als hauptsächlicher Arachidonsäurelieferant (Lu und Mackie 2016).

Weitere Stoffe, die als mögliche endogene Liganden im eCB-System diskutiert werden, sind

- Noladin-Äther (2-Arachidonylglyzein-Äther),
- Virodhamin (O-Arachidonylethanolamid),
- der endogene Vanilloidrezeptoragonist *N*-Arachidonoyl-Dopamin (NADA), der in vitro eine Affinität für die CB-Rezeptoren zeigt, sowie
- *N*-Homo-γ-Linolenoylethanolamin und
- *N*-Docosatetraenoylethanolamin (Buczynski und Parsons 2010; Piomelli 2003).

Erwähnenswert sind zudem *N*-Palmitoylethanolamid (PEA) and Oleoylethanolamid (OEA), obwohl diese nicht mit den klassischen CB-Rezeptoren zu interagieren scheinen (Übersicht in Buczynski und Parsons 2010). Solange die Anwesenheit und pharmakologische Aktivität dieser Stoffe in vivo noch nicht abschließend geklärt ist, bleiben AEA und 2-AG die primären Mediatoren für die eCB-Signaltransduktion (Buczynski und Parsons 2010).

Signaltransduktion im eCB-System

Signaltransduktion am CB1-Rezeptor im ZNS

Es ist inzwischen weitestgehend akzeptiert, dass CB1-Rezeptoren im ZNS auf der präsynaptischen Seite von Neurotransmittersynapsen exprimiert sind. Bei Aktivierung der postsynaptischen Seite (durch Depolarisierung und/oder Rezeptoraktivierung) kommt es zur Synthese und Freisetzung der Endocannabinoide, welche über einen retrograden Signalweg die CB1-Rezeptoren auf der präsynaptischen Seite aktivieren. Dies bewirkt eine transiente oder längerfristige Hemmung (Endocannabinoid-vermittelte „short-" oder „long-term depression") der Freisetzung der jeweiligen Botenstoffe der Synapse und demnach eine Modulation der chemischen Kommunikation zwischen Nervenzellen.

Da das eCB-System seine modulatorische Wirkung sowohl auf hemmenden (GABA) als auch erregenden (Glutamat) Neurotransmitter des ZNS ausübt sowie direkt oder indirekt auf fast alle weiteren Neurotransmitter (z. B. Serotonin, Acetylcho-

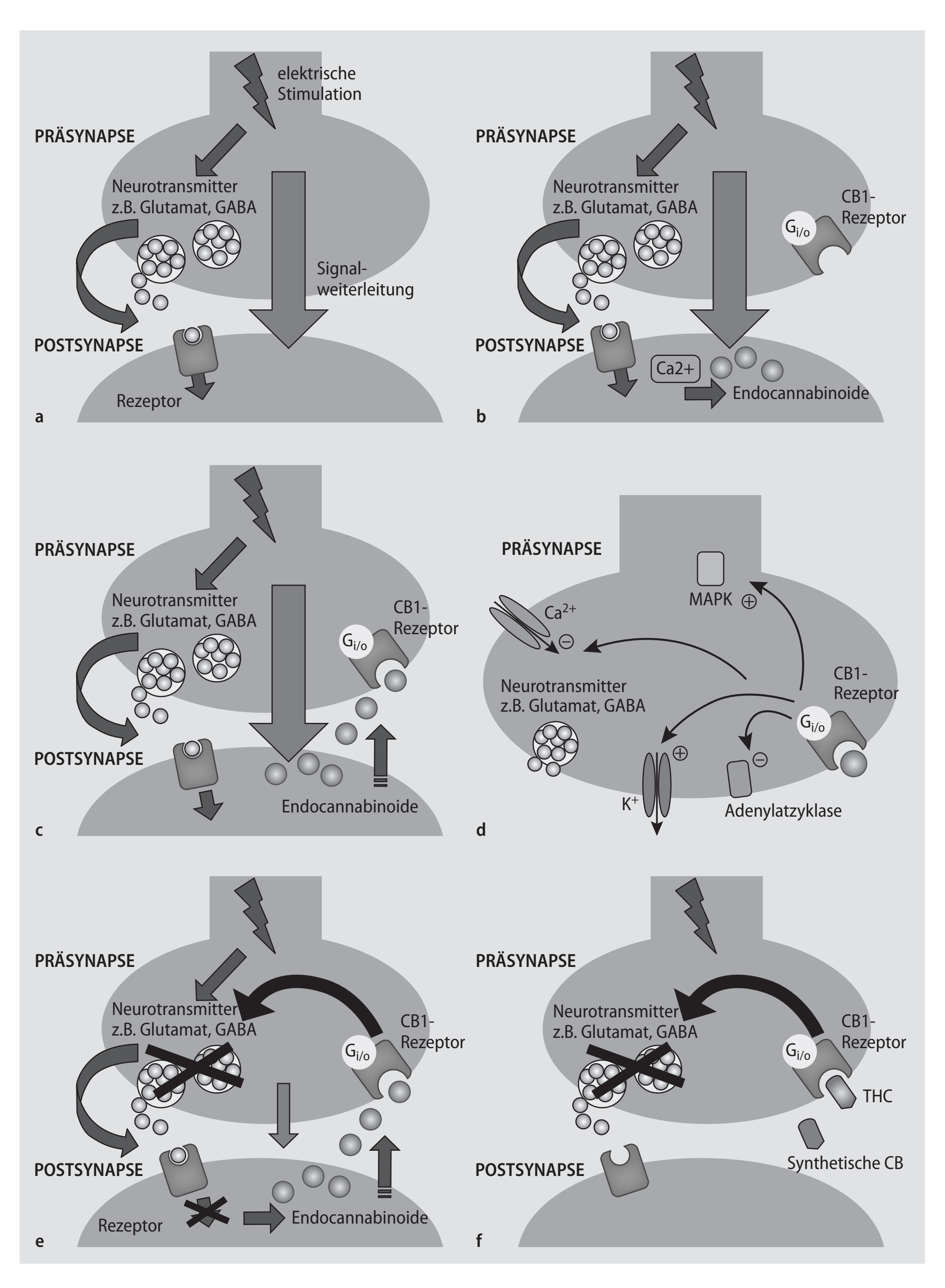


Abb. 1.2a–f Vereinfachte Darstellung der Signalübertragung an eCB Synapsen. Durch postsynaptische Aktivierungsprozess (a) kommt es zur Produktion von Endocannabinoiden (b), welche retrograd (rückwirkend) die präsynaptischen CB1-Rezeptoren aktivieren (c). Daraufhin werden unterschiedliche Signalkaskaden ausgelöst (d), welche letztendlich zur Reduktion der Transmitterfreisetzung an der Präsynapse führen (e). Dieser neuronale Rückkopplungsmechanismus bedingt die neuromodulatorische Funktion des eCB-Systems und damit die Aufrechterhaltung der Homöostase im Nervensystem. Exogene Cannabinoide, wie pflanzliche oder synthetische Cannabinoide, aktivieren ebenfalls den CB1-Rezeptor und lösen dieselben Signalketten aus – allerdings unabhängig vom aktuellen Erregungszustand der Synapse (f)

lin, Dopamin, endogene Opioide), kann das System demnach sowohl auf hemmende als auch erregende neuronale Prozesse regulierend einwirken (Übersicht in Alger 2012; Kano et al. 2009; Lu und Mackie 2016; Lutz et al. 2015). Durch diese regulierende Wirkung stellt das eCB-System einen eleganten Rückkopplungsmechanismus im ZNS dar und ist daher ein wichtiger Faktor für Neuroplastizität und die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts, d. h. der Homöostase des Nervensystems.

Bei Aktivierung des neuronalen CB1-Rezeptors durch endogene oder exogene Liganden werden mehrere Signalkaskaden ausgelöst. Die Hemmung der Transmitterfreisetzung erfolgt dabei über verschiedene, unabhängige Mechanismen. Die Aktivierung von Kalium (K^+) -Kanälen, und demnach ein verstärkter Kaliumausstrom aus der Zelle, führt zu einer Verkürzung des präsynaptischen Aktionspotenzials und letztendlich zu einer verminderten Transmitterausschüttung. Dies erfolgt zum einen über eine direkte G-Protein-gekoppelte Aktivierung der K^+-Kanäle. Zum anderen bewirkt die inhibitorische Kopplung des CB1-Rezeptors an die Adenylatzyklase, und die daraus resultierende Abnahme der präsynaptischen cAMP-Konzentration (zyklisches Adenosinmonophosphat), eine verminderte Proteinkinase-A-vermittelte Phosphorylierung von K^+-Kanälen des A-Typs und fördert so den Kaliumausstrom.

Ein weiterer Effekt der CB1-Rezeptoraktivierung ist die G-Protein-vermittelte Hemmung von spannungsabhängigen Kalzium (Ca^{2+})-Kanälen des N- und P/Q-Typs. Neben diesen hauptsächlich die neuronale Leitfähigkeit modulierenden Effekten konnte des Weiteren ein stimulierender Einfluss des CB1-Rezeptors auf die MAP-Kinase („mitogen-activated" Proteinkinase) nachgewiesen werden (Ameri 1999; Kano et al. 2009) (◘ Abb. 1.2).

Cannabinoidvermittelte Modulationen des dopaminergen Systems

Dopamin gehört zur Gruppe der Katecholamine und ist ein wichtiger, überwiegend erregend wirkender Neurotransmitter im ZNS, übernimmt aber auch Funktionen im vegetativen Nervensystem. Neurone, die Dopamin als Neurotransmitter benutzen, ziehen in relativ klar abgrenzbaren Projektionsbahnen ausgehend vom Mittelhirn durch das Gehirn. Dabei lassen sich vornehmlich zwei große Bahnsysteme unterscheiden:

- 1. das **nigrostriatale System**, welches eine wichtige Rolle in der Regulation der extrapyramidalen Motorik und damit für Bewegungssteuerung und Bewegungsinitiierung spielt (z. B. relevant bei der Parkinson-Erkrankung), und
- 2. das **mesokortikolimbische System**, welches auch als Belohnungssystem bezeichnet wird und maßgeblich an der Steuerung motivationalen Verhaltens und von Lernprozessen und damit insbesondere an Suchterkrankungen beteiligt ist.

Das mesokortikolimbische dopaminerge System spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. Schizophrenie, Konsum schädlicher Substanzen und Abhängigkeitserkrankungen sowie Essstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit/-Hyperaktivitäts-Störung, Tourette-Syndrom (Übersicht in El Khoury et al. 2012; Baik 2013).

Das nigrostriatale System entspringt in der Substantia nigra im Mittelhirn und zieht zum dorsalen Striatum (Nucleus caudatus und Putamen). Das mesokortikolimbische System nimmt seinen Ursprung hauptsächlich im VTA (ventrales tegmentales Areal). Von dort ziehen die Bahnen zu Strukturen des limbischen Systems, wie dem NAc (Nucleus accumbens), der Amygdala und dem Hippocampus, sowie zum frontalen Cortex. Derzeit werden 5 Dopaminrezeptoren (D1–D5) unterschieden, welche alle zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Rezeptoren vom D1-Typ (D1 und D5) sind dabei exzitatorisch, Rezeptoren vom D2-Typ (D2–D4) wirken inhibitorisch. D2-Rezeptoren fungieren dabei häufig als präsynaptische Autorezeptoren (Baik 2013).

Komponenten des eCB-Systems finden sich weitverbreitet in dopaminergen Bahnen. Die Mehrheit der CB1-Rezeptoren wird dabei allerdings in der näheren Umgebung dopaminerger Neurone und nicht auf diesen Neuronen selbst exprimiert. Ein hoher Anteil der CB1-Rezeptoren findet sich v. a. auf GABAergen und opioiden Interneuronen, GABAergen und glutamatergen (die Dopaminfreisetzung regulierenden) Projektionen in nächster

Nähe zu dopaminergen Neuronen und striatalen Projektionsneuronen („medium spiny neurons", MSN) (Übersicht in El Khoury et al. 2012; Garcia et al. 2016b).

Der primäre modulatorische Einfluss des eCB-Systems auf die Dopaminfreisetzung erfolgt daher nicht durch direkte Interaktionen wie bei anderen Transmittersystemen, sondern über eine indirekte Modulation. Dies erklärt auch die aktivierende Wirkung auf das dopaminerge System bei Aktivierung von CB1-Rezeptoren. Trotz des Fehlens oder nur geringen Vorkommens von CB1-Rezeptoren auf dopaminergen Neuronen des Mittelhirns sind diese dennoch in der Lage, die Endocannabinoide AEA und 2-AG zu produzieren und freizusetzen (Garcia et al. 2016b). Der Vanilloidrezeptor TRPV1 findet sich dagegen sowohl auf dopaminergen Neuronen als auch auf glutamatergen Afferenzen (Übersicht in El Khoury et al. 2012).

Vor allem aus präklinischer Forschung ist weitreichend bekannt, dass eine akute Aktivierung des CB1-Rezeptors durch Zufuhr exogener und endogener Cannabinoide zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung im NAc und im Cortex führt. Dies entspricht auch der Beteiligung des eCB-Systems an motivationalen und belohnungsrelevanten Prozessen. Diese Aktivierung scheint aber nicht lokal an der dopaminergen Synapse abzulaufen, sondern vielmehr über eine indirekte Steuerung der Feuerrate dopaminerger Ursprungsneurone im Mittelhirn (Übersicht in El Khoury et al. 2012; Melis und Pistis 2012).

Ein wichtiger Mechanismus ist hierbei u. a. eine Disinhibition der inhibitorischen Projektionen auf dopaminerge Neurone in der VTA. Der CB1-Rezeptor beispielsweise ist auf glutamatergen Synapsen des NAc lokalisiert, welche mit der GABAergen Feedback-Schleife („accumbale" „medium spiny neurons", MSN) zur VTA in Verbindung stehen. Die Aktivierung des CB1-Rezeptors führt über die oben beschriebenen zellulären Signalkaskaden zu einer Reduktion der Aktivität exzitatorischer Afferenzen der GABAergen Projektionsneurone im Nucleus accumbens (NAc) und bedingt damit eine Disinhibition dopaminerger Zellen der A10-Zellgruppe, steigert deren Feuerrate und löst eine vermehrte Dopaminausschüttung aus. Darüber hinaus kommt es über die Ko-Lokalisation von CB1-Rezeptoren mit inhibitorischen D2-Rezeptoren (sowie der Heterodimerbildung beider Rezeptoren) zu weiteren Modulationen kortikaler, glutamaterger Efferenzen auf der Ebene der Signaltransduktion in der Regulation der Adenylatzyklase.

Im Gegensatz dazu stimuliert die Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren die glutamaterge Transmission im Striatum, was dafür spricht, dass CB1 und TRPV1 glutamaterge Projektionen auf MSN gegensätzlich modulieren können (Übersicht in El Khoury et al. 2012; van der Stelt und Di Marzo 2003).

Auch eine Beteiligung von CB2-Rezeptoren an der Regulation dopaminerger Aktivität in mesokortikolimbischen Bahnen ist nicht auszuschließen (z. B. Zhang et al. 2014). Die Autoren berichten über eine detektierbare, wenn auch sehr geringe Expression von CB2-Rezeptor-mRNA und auch Immunfärbungen in dopaminergen Neuronen der VTA bei Mäusen. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt offenbar zu einer direkten Inhibition der dopaminergen Signaltransduktion in der VTA.

Die Modulation dopaminerger Aktivität in nigrostriatalen Bahnen der Basalganglien zeigt sich ebenfalls sehr komplex, und es existieren unterschiedliche Erklärungsmodelle. Cannabinoide haben biphasische Auswirkungen auf die Motorik: Sehr niedrige Dosen führen zu einer Aktivitätssteigerung, wohingegen höhere Dosen zu einer Unterdrückung motorischer Aktivität bis hin zur Katalepsie führen können (Übersicht in van der Stelt und Di Marzo 2003). Naheliegend wäre daher eine Hemmung der motorischen Aktivität durch eine verringerte Dopaminfreisetzung – verursacht von indirekten Modulationen dopaminerger Neurone durch CB1-Rezeptoren auf GABAergen Projektionsneuronen und glutamatergen Projektionen.

Die Studienergebnisse bezüglich der Freisetzung von Dopamin im Striatum zeigen allerdings eine hohe Inkonsistenz und berichten sowohl von einer erniedrigten als auch erhöhten und gleichbleibenden Dopaminausschüttung durch Cannabinoidagonisten (Esteban und García-Sevilla 2012). Denkbar wäre eine variable Inhibition der Hauptbahnen in den Basalganglien: die direkte (exzitatorische) Verbindung vom MSN des Striatum über GABAerge Projektionen zu den Ausgangsstruktu-

ren (Substantia nigra und Globus pallidus interna), welche inhibitorische Kontrolle über den Thalamus ausüben, und die indirekte (inhibitorischen) Verbindung über den externen Globus pallidus und den Nucleus subthalamicus, welcher dann durch glutamaterge Projektionen die Ausgangskerne aktiviert (van der Stelt und Di Marzo 2003). CB1-Rezeptoren sind in allen Nuclei dieser Bahnen exprimiert (auf GABAergen und glutamatergen Synapsen). Eine Inhibition der indirekten Bahn würde demnach die Substantia nigra hemmen und hierdurch motorische Aktivität steigern, wohingegen eine Inhibition der direkten Bahn die Substantia nigra aktiviert und damit deren inhibitorische Kontrolle über die Bewegung verstärkt.

Weitere Erklärungsmodelle beziehen sich auf eine direkte Modulation der Dopaminausschüttung über den TRPV1-Rezeptor, der auf nigrostriatalen dopaminergen Neuronen exprimiert wird. Weitere Studien berichteten allerdings ebenso von einer erhöhten Dopaminfreisetzung nach Aktivierung von TRPV1 in der Substantia nigra, was vermutlich durch TRPV1-Rezeptoren auf glutamatergen und nicht auf dopaminergen Neuronen vermittelt wird (Garcia et al. 2016b).

In der nigrostriatalen Bahn zeigt sich ebenfalls eine Ko-Lokalisation der CB1-Rezeptoren mit D2- und D1-Rezeptoren in GABAergen Projektsneuronen (Garcia et al. 2016b), und es konnte gezeigt werden, dass striatale D2-Rezeptoren die Produktion von AEA stimulieren (Giuffrida et al. 1999). Es scheint daher auch zu Regulationsprozessen auf der Ebene der Signaltransduktion zu kommen. Zudem scheinen auch hier Heterodimere aus D2- und CB1-Rezeptoren eine Rolle zu spielen (Übersicht in Garcia et al. 2016b).

Aktuelle Studien zur Expression von CB2-Rezeptoren in den Basalganglien weisen zudem auch auf eine Beteiligung dieses Rezeptors bei der Modulation dopaminerger Aktivität hin. Eine Expression von CB2-mRNA in Strukturen der Basalganglien wurde zunächst bei Makaken und Ratten berichtet (Übersicht in Sierra et al. 2015). Die Autoren beschrieben auch die Bildung von CB1/CB2 Heterodimeren beim Affen in pallidothalamischen Projektionsneuronen. In einer post-mortem Humanstudie zeigte sich zudem ein Vorkommen von CB2 in nigrostriatalen dopaminergen Neuronen, welches bei Parkinson Patienten eine deutliche Reduktion aufweist (Garcia et al. 2015).

Signaltransduktion am CB2-Rezeptor

Ein Großteil der bisherigen Forschung zur Funktion der CB-Rezeptoren hat sich auf die zentralnervösen Prozesse im eCB-System und damit weitestgehend auf den CB1-Rezeptor konzentriert. Weniger ist bekannt über die Signaltransduktion an CB2-Rezeptoren, wo die meisten Befunde in vitro vor allem in Immunzellen gewonnen wurden.

Ähnlich wie bei CB1-Rezeptoren bewirkt die Aktivierung des G-Protein-gekoppelten CB2-Rezeptors eine direkte Hemmung der Adenylatzyklase. Durch eine Reduktion von cAMP wird die Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) vermindert, welche für die Phosphorylierung des cAMP „response element-binding" Proteins (CREB) verantwortlich ist. CREB ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor, welcher beispielsweise das Überleben und die Differenzierung von Immunzellen moduliert. Des Weiteren werden auch MAP-Kinasen aktiviert, welche eine wichtige Rolle bei Zellmigration, der Produktion von Zytokinen, Zellvermehrung und Zelltod (Apoptose) spielen (Übersicht in Malfitano et al. 2014; Atwood und Mackie 2010). Im Unterschied zu CB1 scheinen allerdings Ca^{2+}- und K^{+}-Kanäle durch den CB2-Rezeptor deutlich weniger, wenn überhaupt, moduliert zu werden (Atwood und Mackie 2010).

1.2.3 Geschlechtsunterschiede

Geschlechtsunterschiede in der neurowissenschaftlichen Forschung

Dem Thema Geschlechtsunterschiede wurde abseits der Sexual- und Reproduktionsforschung und dem damit verbundenen Fokus auf den Hypothalamus und die Geschlechtshormone lange Zeit kein großer Stellenwert in den Neurowissenschaften eingeräumt. Das betrifft auch die präklinische Forschung an Labornagern, wo häufig ausschließlich männliche Tieren verwendet werden, da der Aufwand, den kurzen, 3–4-tägigen Zyklus weiblicher Tiere in die Versuchsplanung mit einzubeziehen, oftmals als zu aufwendig erachtet wird.

Die so gewonnenen Ergebnisse zu neurobiologischen Prozessen lassen sich daher nicht pauschal auf beide Geschlechter übertragen. Dies ändert sich aktuell. Immer mehr tierexperimentelle Studien aber auch Untersuchungen am Menschen berichten von sexuellen Unterschieden in den unterschiedlichsten Gehirnregionen und Verhaltensweisen abseits des Sexualverhaltens wie beispielsweise Emotionsregulation, Gedächtnis, Navigation, Hör- und Sehsinn, Gesichtererkennung, Schmerzempfinden, Stressempfindlichkeit um nur einige zu nennen (Übersicht in Cahill 2006; Pavlova 2016).

Geschlechtsunterschiede wurden zudem in den letzten Jahren zunehmend in den Vordergrund neuropsychiatrischer Studien gerückt, da sich in einer Vielzahl von Erkrankungen, welche das zentrale Nervensystem betreffen, deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigen: z. B. Demenzerkrankungen, Depression, Angststörungen, Schizophrenie, Schlaganfall, multiple Sklerose, Autismus, Suchterkrankungen, ADHS und Essstörungen (Cahill 2006).

Geschlechtsunterschiede

- Generell lässt sich festhalten: die Gehirne von Frauen und Männern sind ähnlich, aber nicht identisch. Die „Bausubstanz und das Grundgerüst" sind selbstverständlich gleich, dennoch unterschieden sich die Gehirne durchaus in der „Ausführung" und auch in bestimmten Reifungsprozessen. Dies betrifft nicht nur Struktur- und Größenunterschiede in bestimmten Gehirnregionen, wie z. B. Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala und Kleinhirn, sondern ebenso die Neurochemie.

Insbesondere aus tierexperimentellen Studien aber auch der Humanforschung ist bekannt, dass sich Geschlechtsunterschiede ebenfalls in allen wichtigen Botenstoffsystemen des Gehirns finden und damit die gesamte Neurochemie des Gehirns betreffen und sich unter anderem auf die Synthese und Freisetzung der Botenstoffe aber auch auf das Vorkommen und die Empfindlichkeit der Bindungsstellen von Rezeptoren auswirken (Cahill 2006; Fattore und Fratta 2010; McEwen und Milner 2017). Daher ist es wenig überraschend, dass deutliche sexuelle Unterschiede ebenfalls im eCB-System beschrieben wurden

Entwicklungsspezifische Aspekte von Geschlechtsunterschieden

Die Gehirnentwicklung ist ein dynamischer Prozess, welcher bereits während der Schwangerschaft beginnt, sich über die gesamte Kindheit und Jugendzeit (Adoleszenz) erstreckt und bis weit ins junge Erwachsenenalter hineinreicht. Obwohl das Gehirn bereits im Alter von 6 Jahren etwa 90% der Größe eines erwachsenen Gehirns erreicht hat, ereignen sich in den nachfolgenden Jahren – insbesondere während der Zeit der Geschlechtsreife, der Pubertät – noch gravierende Änderungen, welche die Zusammensetzung neuronaler Strukturen, Neurochemie und Vernetzung der Gehirnareale betreffen (s. auch ► Abschn. 1.2.4 bezüglich der Reifungsprozesse im eCB-System). Die abschließende Ummantelung der Nervenfasern, welche eine schnelle Kommunikation der Gehirnareale miteinander gewährleistet, findet für unsere Großhirnrinde beispielsweise noch bis ins junge Erwachsenenalter (20-er Jahre) statt.

Zu beachten wäre auch, dass diese bedeutenden Reifungsprozesse bei Jungen und Mädchen in einem unterschiedlichen Tempo und Zeitrahmen verlaufen. Mädchen kommen deutlich früher als Jungen in die Pubertät, und die Pubertätsphase dauert zudem kürzer. Entsprechend dieser unterschiedlichen Entwicklungsverläufe zeigen sich auch viele geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Zeitpunkte wichtiger Reifungsprozesse im Gehirn. So wurden beispielsweise Höchstwerte für das Volumen der grauen Substanz im Gehirn von Mädchen zu einem früheren Zeitpunkt berichtet als bei Jungen (Übersicht in Giedd et al. 2012; Schneider 2013).

Geschlechtsunterschiede in der Wirkung von Cannabis

Interaktion mit Geschlechtshormonen

Die genetisch festgelegte Produktion von Geschlechtshormonen (insbesondere Testosteron) ist im Zusammenspiel mit direkten genetischen Effekten auf das Gehirn (durch Gene auf den Geschlechtschromosomen) hauptverantwortlich für die sexuelle Differenzierung während der Embryonalentwicklung. Dies bezieht sich auf die Ausbildung unserer sexuellen Präferenzen und Verhaltensweisen sowie die Anatomie der externen Geschlechtsorgane.

Eine weitere kritische Phase, in welcher Geschlechtshormone einen Einfluss auf die Gehirnentwicklung ausüben, stellt zudem die Pubertät dar. Ab dieser Phase kommt zudem der Menstruationszyklus als weiterer Faktor für geschlechtsspezifische Verhaltensregulation hinzu.

Ein Großteil der durch die Geschlechtshormone beeinflussbaren Verhaltensleistungen hat dabei einen Bezug zum Sexualverhalten, reicht aber auch darüber hinaus. So wurden beispielsweise auch hormonelle Einflüsse auf kognitive Prozesse wie Gedächtnis oder Lernen, auf die Empfindlichkeit gegenüber Stress sowie die Reaktion auf Psychopharmaka und Drogen beschrieben (Cahill 2006). Verschiedene Studien belegen eine Interaktion zwischen Sexualhormonen und dem eCB-System. Diese Modulation findet insbesondere auf der Ebene der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden- (HPG) Achse statt (Fattore und Fratta 2010; Du Plessis et al. 2015). Komponenten des eCB-Systems sind weit verbreitet im männlichen (Du Plessis et al. 2015) und auch weiblichen Reproduktionssystem (Brents 2016).

In präklinischer Forschung zeigten sich in einigen Gehirnregionen hormonelle Auswirkungen, insbesondere des Geschlechtshormons Östradiol, auf die Dichte, Transkription und Signaltransduktion von CB-Rezeptoren. Auch das Vorkommen von Endocannabinoiden, sowie die Dichte und Ligandensensitivität von CB1-Rezeptoren scheinen mit dem Geschlecht und dem Menstruationszyklus zu variieren (Übersicht in Fattore und Fratta 2010; López 2010; Argue et al. 2017).

Geschlechtshormone haben daher einen bedeutenden Einfluss auf die Wirkweise von Cannabis. Interessanterweise zeigte eine tierexperimentellen Studie aber weiterhin Geschlechtsunterschiede in der Sensitivität gegenüber Cannabinoiden, nachdem erwachsenen Tieren die Gonaden entfernt wurden – was dafür spricht, dass zirkulierende Geschlechtshormone die unterschiedlichen Effekte bei Männern und Frauen nicht alleinig erklären können und bereits zu einem frühen Zeitpunkt sexuelle Dimorphismen im eCB-System bestehen (Diaz et al. 2009).

Geschlechtsunterschiede im eCB-System

Geschlechtsunterschiede im eCB wurden vor allem präklinisch untersucht, und sie zeigen sich schon früh in der Entwicklung. Die Expression und/oder Ligandenbindungsfähigkeit von CB1-Rezeptoren steigt während der juvenilen Phase langsam an und erreicht mit Beginn der Pubertät Maximalwerte. Diese Maximalwerte zeigen sich deutlich früher in weiblichen Ratten als in männlichen Tieren (Tag 30 vs. Tag 40) (de Fonseca et al. 1993), da bei weiblichen Tieren die Pubertätsphase auch zu einem früheren Zeitpunkt beginnt (Schneider 2013).

Das eCB-System scheint aber bereits vor der Pubertät in Gehirnreifungsprozesse involviert zu sein, welche zu sexuellen Dimorphismen in Gehirnregionen führen. Eine Region, in der starke sexuelle Unterschiede berichtet werden, ist die Amygdala, deren Volumen bei erwachsenen Männern und männlichen Labornagern im Vergleich zu Frauen und weiblichen Tieren größer ist (Cahill 2006; Krebs-Kraft et al. 2010).

Das eCB-System spielt eine wichtige Rolle bei Zellvermehrungsprozessen (Proliferation), Neurogenese und neuronaler Differenzierung. CB1- und CB2-Rezeptoren werden von neuronalen Vorläuferzellen (Progenitorzellen) exprimiert, und das eCB-System hat daher einen deutlichen Einfluss auf die neuronale Entwicklung (Übersicht in Krebs-Kraft et al. 2010; Maccarrone et al. 2014). In einer tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass, obwohl erwachsene männliche Ratten ein größeres Amygdalavolumen aufweisen als weibliche, das Zellwachstum bei neugeborenen weiblichen Tieren in dieser Region verstärkt auf-

tritt im Vergleich zu männlichen neugeborenen Ratten (dies weist darauf hin, dass möglicherweise spätere Reifungsprozesse während der weiteren Entwicklung für die Größenunterschiede im Erwachsenenalter verantwortlich sind). Diese verstärkte Proliferation in der Amygdala weiblicher neugeborener Ratten konnte verhindert werden durch die Verabreichung des CB1/CB2-Rrezeptoragonisten WIN55,212–2, welcher keinen Effekt auf die Proliferation in männlichen Tieren zeigte (Krebs-Kraft et al. 2010).

Weitere Untersuchungen der Autoren belegten zudem, dass dieser Effekt über den CB2-Rezeptor vermittelt wurde. Zusätzlich zeigten sich auch sexuelle Unterschiede in weiteren Komponenten des eCB-Systems. Die Amygdala männlicher neugeborener Ratten wies höhere eCB-Konzentration auf (2-AG und AEA), wohingegen die Amygdala in Weibchen höhere FAAH und MAGL-Expression zeigte. Diese Befunde bestätigen die Annahme, dass sich sexuelle Dimorphismen im eCB-System bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt und noch unabhängig von Geschlechtshormonen entwickeln und im Weiteren möglicherweise eine unterschiedliche Sensitivität der Geschlechter gegenüber Cannabinoiden bedingen (Craft et al. 2013).

Wie bereits erwähnt stehen die meisten Geschlechtsunterschiede im eCB-System bei erwachsenen Individuen in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus und Geschlechtshormonen; es gibt allerdings auch Ausnahmen, wie z. B. Befunde bei weiblichen Labornagern zu höheren 2-AG-Konzentrationen im Hypothalamus und der Hypophyse und geringeren Konzentrationen im Kleinhirn, im Vergleich zu männlichen Tieren. Bei weiblichen Tieren zeigte sich zudem eine niedrigere CB1-Rezeptor Ligandenbindung im Hypothalamus und eine erhöhte Bindung in der Amygdala im Vergleich zu männlichen Tieren und ovarektomierten Weibchen. Auch im Hippocampus wurden sexuelle Unterschiede berichtet – allerdings variieren hier die Befunde stark (Übersicht in Craft et al. 2013).

1.2.4 Entwicklung des eCB-Systems

Die Komponenten des eCB-Systems, inklusive der Liganden und Rezeptoren, sind bereits ab einem sehr frühen Zeitpunkt der Embryonalentwicklung nachweisbar und modulieren eine Vielzahl von Reifungsprozessen. Die Ausprägung und Funktion des eCB-Systems ist aber keinesfalls starr und zu diesem frühem Zeitpunkt bereits voll ausgereift, sondern unterliegt während der prä- und postnatalen Entwicklung weiteren starken Veränderungen und unterschiedlichen Reifungsprozessen, welche bis zum Ende der Pubertät andauern und sich besonders stark in dieser Phase der sexuellen Reife auswirken (Schneider 2008).

Im hohen Alter scheint es dagegen zu rückläufigen Prozessen und einer generell verminderten Sensitivität des eCB-Systems zu kommen, wie Humanstudien zeigten (Mato und Pazos 2004; Westlake et al. 1994).

Da der Alterungsprozess kein Schwerpunkt der vorliegenden Expertise war, beschränken wir uns hier in unseren weiteren Ausführungen auf die frühen Entwicklungsphasen.

Prä- und postnatale Entwicklung des eCB-Systems

Da neuronale Reifungsprozesse während der Entwicklung nur bedingt beim Menschen untersucht werden können, liefern tierexperimentelle Studien wichtige Erkenntnisse über die Reifung des eCB-Systems während der Embryonalentwicklung und nach der Geburt. Die zeitliche Abfolge der frühen Gehirnreifung unterscheidet sich allerdings deutlich bei Mensch und Nagern und muss für Vergleiche zwischen den Spezies unbedingt berücksichtigt werden: neuronale Reifungsprozesse, welche bei Menschen pränatal ablaufen (z. B. „brain growth spurt“) finden bei der Ratte postnatal (~ Tag 7–10) statt. Demnach entspricht eine Ratte an Tag 7 in etwa einem ungeboren Kind im 3. Trimester der Schwangerschaft, wohingegen eine Ratte mit ca. 20–25 Tagen einem Kleinkind von 2–3 Jahren entspricht (Schneider 2009; Semple et al. 2013).

Das eCB-System ist während der Ontogenese (Embryonalentwicklung) in die Modulation wichtiger Prozesse der Gehirnentwicklung involviert

(Diaz-Alonso et al. 2012; Maccarrone et al. 2014; Berghuis et al. 2007; Wu et al. 2010; Mulder et al. 2008) und übt möglicherweise modulatorische Effekte auf die Reifung weiterer Neurotransmittersysteme aus (Fernández-Ruiz et al. 1999). Besonders auffällig ist dabei die atypische Expressionsdichte endogener Bestandteile des Systems während fetaler und früher postnataler Entwicklungsphasen.

CB-Rezeptoren können bereits an ED („embryonic day" = Tag der Embryonalentwicklung; Trächtigkeitsdauer bei Nagern ~ 21 Tage) 11–14 autoradiographisch und durch das Vorhandensein von Boten-RNA (mRNA) nachgewiesen werden. Dieser Zeitraum entspricht ziemlich genau jener fötalen Phase, in welcher sich die meisten Transmittersysteme ausbilden. Des Weiteren ist in diesem Stadium bereits eine Stimulation der G-Proteine durch Cannabinoide möglich, was auf funktionsfähige CB-Rezeptoren hinweist (Übersicht in Fernández-Ruiz et al. 1999; Fernández-Ruiz et al. 2000).

Auch wenn die detaillierten Mechanismen nicht immer geklärt sind, weist dennoch eine Vielzahl von Studien darauf hin, dass das eCB-System in unterschiedlichsten neuronalen Entwicklungsprozessen involviert ist, wie z. B. Überleben und Proliferation neuronaler Stammzellen, Entscheidung zum Zellschicksal, Migration, Synaptogenese und axonales Wachstum (Maccarrone et al. 2014). Beipielsweise wurde gezeigt, dass endocannabinoide Signalmechanismen die Steuerung von Wachstumskegeln unterstützen und daher dem eCB-System eine fundamentale Rolle für axonale Wegfindung während der Gehirnentwicklung zufällt (Berghuis et al. 2007; Tortoriello et al. 2014).

Generell zeigt sich also bereits während der Embryonalentwicklung eine dem Erwachsenenalter vergleichbare Lokalisation der CB-Rezeptoren bezüglich der Zelltypen, auf denen sie exprimiert sind, allerdings scheint es noch stärkere Änderungen in der Expressionshöhe über die Entwicklung zu geben.

Im fetalen Rattengehirn zeigt sich eine andere Expression der CB1-Rezeptoren im Vergleich zum adulten Gehirn. Dies ist jedoch lediglich ein kurzfristiges Phänomen, da sich das klassische adulte Expressionsmuster nach der Geburt über die Jugendphase hinweg langsam ausbildet. Besonders auffällig im pränatalen Gehirn ist die starke Expression von CB1-Rezeptoren in der weißen Substanz, welche ausschließlich von ED 16 bis zu den ersten Tagen nach der Geburt vorkommt und auch ein pränatal verstärktes Vorkommen des CB1-Rezeptors in einigen Vorderhirnregionen, welche an Prozessen der neuronalen und Gliazell-Proliferation beteiligt sind. Diese Befunde bestätigen die wichtige Beteiligung der CB-Rezeptoren an Entwicklungsprozessen des Gehirns. In Anbetracht dieser bedeutenden Rolle für Reifungsprozesse sind negative Konsequenzen auf die Gehirnentwicklung durch die pränatale Exposition von Cannabinoiden während dieser kritischen Entwicklungsphase durchaus plausibel. Werden trächtige Rattenmütter mit Cannabinoiden behandelt, zeigen sich z. B. Störungen in der Reifung unterschiedlicher Transmittersysteme, insbesondere im dopaminergen aber auch im serotonergen und endogenen opioiden System (Fernández-Ruiz et al. 1999). In einer aktuelleren Studie wurde zudem gezeigt, dass eine chronische THC-Behandlung bei Rattenmüttern zu ausgeprägten Modifikationen der Reifungsprozesse cortikalen Schaltkreise (z. B. Störungen der synaptischen Konnektivität, Reaktivität der Schaltkreise und Wachstumsstörungen kortikofugaler Axone) der erwachsenen Nachkommen führt (Tortoriello et al. 2014).

Nach der Geburt nimmt die CB1-Rezeptordichte progressiv in verschiedenen Gehirnregionen wie dem Striatum, dem Kleinhirn und dem Cortex (de Fonseca et al. 1993; Belue et al. 1995) sowie dem gesamten Gehirn (McLaughlin et al. 1994) zu. Meist wurde hier lediglich der frühe Zeitraum bis Tag 21 untersucht (entspricht in etwa dem Kleinkindalter beim Menschen). In dieser Phase wurde zudem auch ein Anstieg der AEA-Konzentrationen berichtet (Berrendero et al. 1999). Die Fähigkeit des eCB-Systems zur synaptischen Regulation entwickelt sich ebenfalls postnatal und zeigt sich erstmals bei der Ratte ab Tag 10 und nimmt über den weiteren Entwicklungsverlauf bis ins Erwachsenenalter zu (Übersicht in Meyer et al. 2017).

Interessanterweise konnten inzwischen viele dieser präklinischen Befunde auch beim Menschen anhand von Post-mortem-Studien belegt werden. Hier zeigte sich ein Vorkommen von CB1-Rezepto-

ren im Gehirn bereits in der 9. Schwangerschaftswoche, wohingegen Befunde zum CB2-Rezeptor noch widersprüchlich sind (Übersicht in Zurolo et al. 2010). Zudem konnten ebenfalls atypische Expressionsmuster der CB-Rezeptoren in der weißen Substanz während der Ontogenese nachgewiesen werden (Mato et al. 2003).

Dem eCB-System scheint auch beim Menschen eine bedeutende Rolle in der neuronalen Entwicklung zuzukommen, und dementsprechend berichten einige Studien, dass der Konsum von Cannabis oder synthetischen Cannabinoiden in der Schwangerschaft, welcher mit der physiologischen Funktion des eCB-Systems während dieser kritischen Phase interagiert, möglicherweise Konsequenzen für die Fetusentwicklung nach sich zieht (Orsolini et al. 2017; Richardson et al. 2016) (siehe auch ► Kapitel 3.2).

Reifung des eCB-Sytems in der Jugendphase

Zu den bedeutendsten Entwicklungsphasen nach der Geburt zählen die Jugendphase oder Adoleszenz und die Pubertät. Die Pubertät wird hormonell gesteuert und ist mit dem Erreichen der Geschlechtsreife abgeschlossen. Die Adoleszenz umfasst hingegen den eher graduellen Entwicklungsprozess vom Kind zum Erwachsenen und stellt damit einen zeitlich schwer abgrenzbaren Lebensabschnitt dar, während dessen erwachsene Verhaltensleistungen (z. B. kognitiv, sozial) erlangt und vervollständigt werden. Die Adoleszenz erstreckt sich damit über einen weiteren Zeitraum als die Pubertät und schließt diese mit ein.

Die Pubertät beginnt, wenn bestimmte Hormone (Gonadotropin-releasing-Hormon, GnRH) vom Hypothalamus freigesetzt werden, welche die Gametogenese (Keimzellenreifung) sowie die Freisetzung von Steroidhormonen stimulieren. Die hormonellen Veränderungen der Pubertät sind eng mit den Verhaltensveränderungen der Adoleszenz verknüpft, u. a. durch komplexe Interaktionen zwischen dem Nervensystem und den freigesetzten Geschlechtshormonen. Zudem kommt es hier zu vielschichtigen neuronalen Umstrukturierungen und Reifungsprozesse insbesondere im Frontalcortex, aber auch in subkortikalen Strukturen (z. B. Amygdala, NAc; Übersicht in Schneider 2013, 2008), z. B.

- abschließende Myelinisierung der Nervenfasern,
- synaptischer und axonaler Abbau,
- Ausreifung verschiedener Neurotransmittersysteme.

Da Cannabis insbesondere bei Jugendlichen sehr beliebt ist – der Einstieg in den Cannabiskonsum beginnt meist im Zeitraum der Pubertät (Monshouwer et al. 2005) – fällt demnach der Hauptkonsumzeitraum dieser Droge mit einer erhöhten Vulnerabilität des Gehirns zusammen. Da die Adoleszenz, und insbesondere die zeitlich gut eingrenzbare Pubertät, eine hohe Vergleichbarkeit zwischen Ratte und Mensch aufweisen (Schneider 2013, 2008), eignen sich Untersuchungen an Labornagern ausgezeichnet für ein besseres Verständnis dieser sensiblen Entwicklungsphasen und mit ihnen einhergehenden neuronalen Reifungsprozessen im eCB-System.

Da sich der Beginn (und das Ende) der Adoleszenz im Gegensatz zur Pubertät nicht an physiologischen Entwicklungsmarken festlegen lässt, entsteht ein großes Problem in der Bewertung und Einordnung von Literaturbefunden (Humanstudien und präklinische Forschung) aus der hohen Variabilität in der Angabe des Testzeitraums, welcher als „adoleszent" bezeichnet wird. Daher ist eine Orientierung an der pubertären Entwicklungsphase eher anzuraten und erhöht die Aussagekraft und Vergleichbarkeit von Studienergebnissen (◘ Abb. 1.3).

Bei der Ratte konnte gezeigt werden, dass die CB1-Rezeptor-Ligandenbindung (und damit entweder Aktivität, Bindungskapazität und/oder Dichte der CB-Rezeptoren) progressiv nach der Geburt ansteigt und geschlechtsspezifisch mit Beginn der Pubertät Maximalwerte im limbischen System, dem Mittelhirn und dem Striatum erreicht (Tag 30 bei Weibchen und Tag 40 bei Männchen). Danach sinken die Bindungswerte über die Pubertät auf ein niedrigeres Niveau im Erwachsenenalter ab (gemessen an Tag 70) (de Fonseca et al. 1993). Zusätzlich zeigten sich Maximalwerte der AEA-Konzentrationen im Hypothalamus weiblicher Ratten kurz vor Beginn der Pubertät, welche

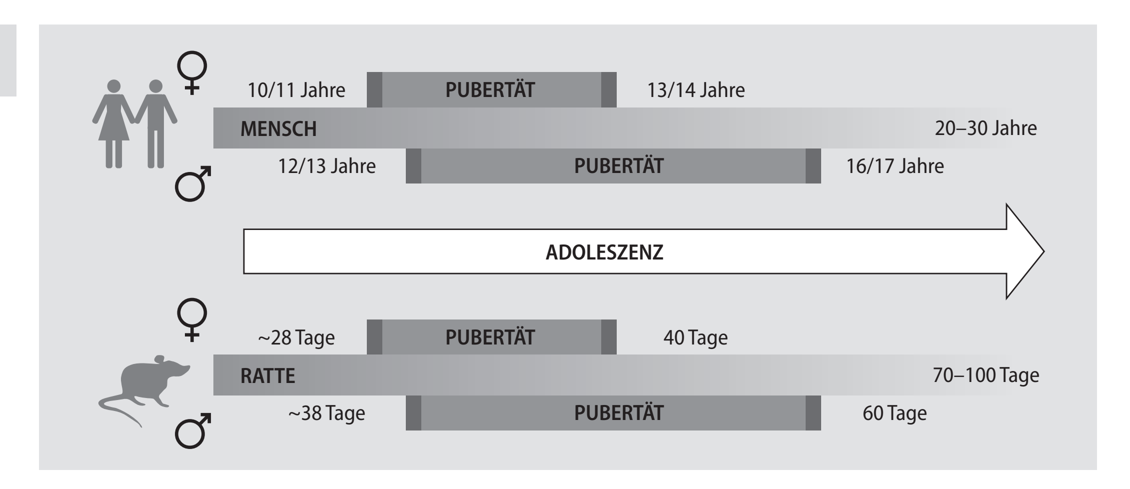


Abb. 1.3 Zeitverlauf der Pubertät und Adoleszenz im Vergleich zwischen Ratte und Mensch. Für die Pubertät zeigt sich jeweils ein gut abgrenzbarer, geschlechtsspezifischer Verlauf, mit einem früheren Beginn und einer verkürzten Dauer bei weiblichen Individuen. Physiologische Marker dienen hierbei als zeitliche Indikatoren (z. B. Spiegel an Sexualhormonen und/oder körperliche Reifungsanzeichen für den Beginn der Pubertät, Ovulation/Spermatogenese für das Erreichen der sexuellen Reife). Für die zeitliche Begrenzung der Adoleszenz existieren hingegen bisher keine eindeutigen physiologischen Marker. Die Adoleszenz umschließt zeitlich die Pubertät, beginnt also in etwa um die gleiche Zeit oder etwas vor dieser, reicht aber noch weit über den Zeitpunkt der sexuellen Reife hinaus (bis ins junge Erwachsenenalter). Um Aussagekräftige Befunde über entwicklungsspezifische Effekte zu erhalten, ist es von höchster Wichtigkeit, dass sowohl präklinische Untersuchungen als auch Humanstudien den geschlechtsspezifischen Verlauf dieser Reifungsphasen berücksichtigen (Schneider 2013)

möglicherweise auf eine Beteiligung des eCB-Systems bei der zeitlichen Steuerung der Pubertät hinweisen (Wenger et al. 2002). Für diese Annahme spricht auch der Befund, dass die Gabe von THC den Pubertätsbeginn bei weiblichen Ratten verzögert (Wenger et al. 1988).

In kortikolimbischen Strukturen zeigt sich zwischen Tag 25 (präpubertäre Phase) und Tag 50 (späte Pubertätsphase) eine Zunahme der AEA-Konzentrationen, welche aber großen Schwankungen unterliegen. 2-AG-Konzentrationen scheinen ebenfalls während dieser Entwicklungsphase zu schwanken und zeigen dagegen besonders hohe Werte um den Zeitraum der Geburt (Übersicht in Meyer et al. 2017). In eigenen Studien konnten wir zudem zeigen, dass das Vorkommen des Rezeptorproteins des CB1-Rezeptors im Striatum und medialen Präfrontalcortex (mPFC) von pubertären männlichen Ratten (Tag 40) erhöht ist im Vergleich zu erwachsenen Tieren (Klugmann et al. 2011; Schneider et al. 2015). Gemeinsam weisen diese Befunde demnach auf eine erhöhte Aktivität des eCB-Systems zu Beginn der pubertären Entwicklungsphase hin. Eine Gabe von Cannabinoiden bei pubertären Tieren bewirkt daher auch stärkere pharmakologische Effekte als bei ausgewachsenen Individuen (Schneider 2008) (Abb. 1.4).

Darüber hinaus fällt dem eCB-System möglicherweise eine bedeutende Rolle für die Vermittlung der neurobiologischen Reifungsprozesse und Verhaltensveränderungen der Adoleszenz und Pubertät zu. Bestätigt wird diese Annahme auch durch ein genetisches Tiermodell. In einer aktuellen Studie untersuchten wir eine Rattenlinie mit einer Punktmutation im Gen des CB1-Rezeptors (CNR1), welche zu einer andauernd erhöhten Aktivität des Rezeptors führt (Schneider et al. 2015). Überraschenderweise fanden sich bei erwachsenen Tieren mit der CB1-Rezeptormutation ähnliche Verhaltenscharakteristika wie bei pubertären Tieren; u. a. erhöhte Impulsivität, erhöhtes Risikoverhalten und verstärktes Ansprechen auf Nahrungs- und Drogenbelohnung.

Die Verfügbarkeit und Aktivität der CB1-Rezeptoren im Striatum war zudem vergleichbar

Abb. 1.4 Altersspezifische pharmakologische Effekte des CB1/CB2-Rezeptoragonisten WIN 55,212-2 bei Labornagern. In höheren Dosen können Cannabinoide einen inhibitorischen Effekt auf die lokomotorische Aktivität von Nagern ausüben. Dieser inhibitorische Effekt wird in pubertären Ratten an Tag 40 bereits durch eine geringe Dosis an WIN erreicht (2 mg/kg), welche bei erwachsenen Tieren keinen signifikanten Effekt bewirkt. Dies weist auf eine verstärkte Aktivierbarkeit/Sensitivität des eCB-Systems durch exogene Liganden während der Pubertät hin (Schneider, *unpublizierte Befunde*)

erhöht in erwachsenen Trägern der Mutanten und pubertären Wildtyp-Tieren. Das eCB-System ist bereits bekannt für seine bedeutende Rolle für verschiedene Prozesse der Neuroplastizität im ZNS. Daher liefert die transiente Aktivitätssteigerung des Systems und der eCB Signalübertragung möglicherweise die in dieser speziellen Entwicklungsphase Phase benötigte Plastizität und Verhaltensflexibilität (Schneider et al. 2015).

Ähnlich wie bei Studien zur pränatalen Reifung des eCB-Systems ist bislang noch wenig über diese Reifungsprozesse während der Adoleszenz des Menschen bekannt. In zwei Post-mortem-Studien wurde das Vorkommen der mRNA des CB1-Rezeptors im dorsolateralen PFC (DLPFC) (Long et al. 2012) und im PFC (Choi et al. 2012) über die Lebensspanne erfasst. Hier zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der CB1-Reztepor-mRNA von der frühen Kindheit bis ins Erwachsenenalter, wohingegen sich für CB2-Rezeptor-mRNA durchgehend stabile Werte zeigten.

Diese Befunde müssen allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. Zum einen entspricht das Vorkommen der mRNA nicht automatisch der letztendlichen Verfügbarkeit des Rezeptorproteins in vivo und der Aktivität des Rezeptors (Sossin und DesGroseillers 2006). Zum anderen wurde leider die Phase der Pubertät ausgespart und zudem der unterschiedliche zeitliche Verlauf dieser Phase zwischen den Geschlechtern nicht berücksichtigt. Eine Probandengruppe bei Long et al. (2012) wurde im Schulalter zusammengefasst (7–13 Jahre; 2 Mädchen und 3 Jungs), die nächste Gruppe, welche als Teenager bezeichnet wurde, erfasst erst wieder die Altersspanne ab 15 aufwärts (15–18 Jahre; 2 Mädchen und 5 Jungen). Bei Choi et al. (2012) fehlen diese Detailangaben ganz.

Praktischer Hinweis

- Aus dem Humanbereich gibt es allerdings auch Verhaltensstudien, welche vergleichbar zu den präklinischen Befunden eine verstärkte pharmakologische Wirkung von Cannabinoiden im Zeitfenster der Pubertät beschreiben (z. B. Ehrenreich et al. 1999; Solowij und Battisti 2008; James et al. 2013; Meier et al. 2012). Da wir diesen Punkt als äußert wichtig und noch zu wenig erforscht erachten, haben wir für alle folgenden Analysen der Einzelkapitel den Faktor Alter jeweils mit einbezogen.

1.3 Cannabinoide

Miriam Schneider, Beat Lutz

1.3.1 Pflanzliche (Phyto-) Cannabinoide

Phytocannabinoide sind die Inhaltsstoffe der Hanfpflanze Cannabis sativa L. und werden der Gruppe der Terpenphenole zugerechnet, von denen bisher über 100 identifiziert wurden (Mechoulam et al. 2014). Daneben enthält die Pflanze zudem noch eine Vielzahl von Nicht-Cannabinoiden (z. B. Ter-

pene und Flavonoide) mit verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften. Die pflanzlichen Cannabinoide mit dem häufigsten Vorkommen sind neben dem THC und dem Cannabidiol (CBD) das Δ^8-THC, Cannabinol (CBN), Cannabigerol (CBG), Cannabichromen (CBC), Δ^9-Tetrahydrocannabivarin (THCV), Cannabivarin (CBV) sowie das Cannabidivarin (CBDV).

Dabei aktivieren nicht alle Phytocannabinoide die CB-Rezeptoren, sondern haben teilweise entgegengesetzte Wirkungen: Einige Cannabinoide sind Agonisten der CB-Rezeptoren, andere äußern hingegen entweder keine Affinität oder wirken antagonistisch, und wieder andere modulieren die Wirksamkeit von THC (Morales et al. 2017). Die Wirkweise der beiden bedeutendsten Cannabinoide, welche sowohl für die medizinische Nutzung als auch für die Konsequenzen des Freizeitgebrauchs eine wichtige Rolle spielen – das THC und das CBD – soll hier im Folgenden kurz näher erläutert werden.

THC gilt als wichtigstes psychoaktives Cannabinoid, und sein pharmakologisches Wirkspektrum ist sehr gut untersucht. THC agiert als moderater, partieller Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren (leichte Präferenz für CB1). Die Effekte von THC reichen aber auch über CB-Rezeptoren hinaus. Die potenziell aktivierende Wirkung von THC am GPR55 ist noch nicht vollständig geklärt. Darüber hinaus wurden antagonistische Effekte am serotonergen 5-HT3A-Rezeptor sowie allosterische Modulationen der Opioidrezeptoren beschrieben. THC scheint nicht mit den TRPV1-Kanälen zu interagieren, zeigt aber agonistische Wirkung an TRPV2-, TRPV3- und TRPV4-Kanälen (Morales et al. 2017).

Erwähnenswert ist zudem auch die Interaktion von THC mit dem Neurosteroid Pregnenolon, welches auch als Vorläuferhormon (Prohormon) für Steroidhormone dient. THC-Exposition stimuliert die Synthese von Pregnenolon im Gehirn, welches den CB1-Rezeptor inhibiert und so einigen Effekten von THC entgegenwirkt (Vallee et al. 2014).

Das pharmakologische Wirkprofil von CBD ist sehr komplex und nicht auf die CB-Rezeptoren beschränkt, da es für diese lediglich eine geringe Affinität besitzt (Hermann und Schneider 2012). CBD löst keine der klassischen Verhaltenseffekte aus, die ansonsten mit einer Aktivierung der CB1-Rezeptoren einhergehen, und wurde daher als nicht psychoaktiv klassifiziert. Trotz der geringen Rezeptoraffinität konnte gezeigt werden, dass CBD den Effekten von CB1/CB2-Rezeptoragonisten am Rezeptor entgegenwirkt (antagonisiert) und zudem als inverser Agonist (Auslösen von gegenteiligen Effekten wie Agonisten am Rezeptor) an beiden Rezeptoren agieren kann.

Zusätzlich scheint CBD in der Lage zu sein, die Konzentrationen des Endocannabinoids AEA indirekt zu erhöhen, und daher kommt es teilweise auch wiederum zu synergistischen Effekten mit THC. CBD ist in der Lage, FAAH, das Enzym, welches für die Degradation von AEA verantwortlich ist, zu hemmen, und erhöht somit das Vorkommen von AEA. Auch kommt es zu einer Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren.

Darüber hinaus wurden weitere Effekte außerhalb des eCB-Systems beschrieben. CBD wirkt als ein voller Agonist am serotonergen 5-HT1A Rezeptor, als schwacher partieller Agonist am 5-HT2A-Rezeptor und als nichtkompetitiver Antagonist am 5-HT3A-Rezeptor. Zudem kommt es zu Interaktion mit dem Adenosinsignal, dessen Wiederaufnahme inhibiert wird (indirekt agonistische Wirkung an Adenosinrezeptoren) (Hermann und Schneider 2012; Morales et al. 2017; McPartland et al. 2015).

1.3.2 Synthetische Cannabinoidrezeptoragonisten

Cannabinoidmimetika sind teilweise Analoga von Cannabinoiden und werden nicht von der Cannabispflanze gebildet. Ihre chemische Struktur ist nicht zwingend mit derjenigen der natürlichen Cannabinoide identisch, und die Gemeinsamkeit mit den pflanzlichen Cannabinoiden beruht lediglich darin, dass sie auf die CB-Rezeptoren des eCB-Systems wirken.

Künstliche Cannabinoide können sowohl halbsynthetisch hergestellt werden, d. h. aus natürlichen Cannabinoiden, als auch vollsynthetisch. Ursprünglich wurden synthetische Cannabinoide hauptsächlich für Forschungszwecke generiert. Zudem werden sie auch neben den Phytocannabi-

noiden für die therapeutische Nutzung eingesetzt (▶ Abschn. 1.5 „Cannabis als Medizin“). Seit ca. 2005 fanden sie aber auch zunehmend Verwendung als damals noch unbekannter Zusatz in der Räuchermischung „Spice“ (van Amsterdam et al. 2015; Castaneto et al. 2014) (▶ Abschn. 3.8).

Die meisten synthetischen CB-Rezeptoragonisten binden sowohl an die CB1- als auch CB2-Rezeptoren mit vergleichbarer Affinität, sind dabei aber meistens volle Agonisten an den Rezeptoren mit hoher Potenz. Dies umfasst beispielsweise klassische Cannabinoide wie HU-210, mit geringen Änderungen am THC-Molekül. Nichtklassische Cannabinoide wurden als bi/trizyklische THC-Analoga entwickelt, wie CP55940. Die dritte Gruppe enthält die Aminoalkylindole und wird von WIN 55212-2 repräsentiert, das eine hohe Affinität für beide CB-Rezeptoren mit leichter Präferenz für den CB2-Rezeptor zeigt (Übersicht in Svizenska et al. 2008).

Insbesondere für die therapeutische Nutzung von Cannabinoiden war es immer bedeutsam, Liganden an CB-Rezeptoren zu entwickeln für maximalen therapeutischen Erfolg mit minimalen Nebenwirkungen. Da die meisten unerwünschten Nebenwirkungen über zentralnervöse Prozesse vermittelt werden, besteht ein bedeutender Ansatz in der selektiven Aktivierung peripherer CB1- und CB2-Rezeptoren durch Liganden, welche die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren (z. B. „Compound A“, AZD1940, AZD1704 und AZ11713908). Zudem wurden selektive CB2-Rezeptoragonisten entwickelt, die keine Affinität für den CB1-Rezeptor aufweisen (z. B. AM1241, JWH-133, L-759633, HU-308), sowie CB2-spezifische Agonisten ohne Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit (z. B. AM1710). Publizierte Befunde liegen bislang allerdings lediglich aus präklinischen Studien vor (Übersicht in Pertwee 2012).

1.3.3 Weitere synthetische Modulatoren des eCB-Systems

Eine Modulation der Aktivität des eCB-Systems kann direkt auf der Rezeptorebene stattfinden. Zudem können auch indirekt Einflüsse über die wichtigsten Degradationsenzyme FAAH und MAGL genutzt werden. Für FAAH existieren irreversible Inhibitoren (z. B. URB597 und O-1887) und reversible Inhibitoren (OL135). In präklinischer Forschung konnte gezeigt werden, dass URB597 die AEA-Konzentration im Gehirn selektiv erhöht, ohne eine Änderung der 2-AG-Konzentration zu verursachen. Weitere entwickelte FAAH-Inhibitoren sind z. B. URB532, URB694, AM374, N-Arachidonoyl-Glycin und N-Arachidonoyl-Serotonin, JNJ1661010 und CAY10401, AM3506 und AM5206, ST4070, PF3845 und PF04457845. MAGL-Inhibitoren schließen z. B. nichtkompetitive/irreversible Inhibitoren ein, wie URB602, JZL184 und N-Arachidonoyl-Maleimid, sowie den reversiblen Inhibitor OMDM169. Ein neuerer MAGL-Inhibitor ist KML29 mit verbesserter Selektivität gegenüber MAGL. Zu beachten ist auch, dass lediglich duale FAAH/MAGL-Inhibitoren (z. B. JZL195, SA-57) Effekte ähnlich denen von CB-Rezeptoragonisten hervorrufen können (Schneider et al. 2017; Pertwee 2014).

1.3.4 Phytocannabinoide anderer Herkunft

Neben den Phytocannabinoiden der Cannabispflanze wurden interessanterweise auch weitere natürliche Substanzen unterschiedlichster Herkunft mit cannabimimetischer Wirkung identifiziert (Übersicht in Gertsch et al. 2010). Die beste Evidenz existiert bislang für β-Caryophyllen, welches 12–35% des ätherischen Öls der Cannabispflanze ausmacht, aber auch in anderen Pflanzen (v. a. Gewürzpflanzen) zu finden ist und selektiv den CB2-Rezeptor aktiviert.

Weitere putative Phytocannabinoide sind z. B. N-Isobutylamid aus Echinacea (selektiver CB2-Rrezeptoragonist), Yangonin aus der Kavapflanze (*Piper methysticum*; schwacher, aber selektiver CB1-Rrezeptoragonist) (Ligresti et al. 2012; Gertsch et al. 2010). Die pharmakologische Effektivität dieser Substanzen muss allerdings noch weiter validiert werden.

Daneben wurde gezeigt, dass pflanzliche N-Acetylethanolamine (z.B aus Schokolade, *Theobroma* cacao und weiteren Pflanzen) in der Lage

sind, FAAH zu inhibieren. Eine Inhibition von MAGL kann zudem durch die Triterpene Pristimerin und Euphol bewirkt werden. Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und exakte Interaktionsmechanismen mit dem eCB-System dieser putativen Phytocannabinoide sind allerdings noch nötig, bevor hier eine klare Aussage getroffen werden kann (Gertsch et al. 2010)

1.4 Cannabis im Freizeitgebrauch: Epidemiologie, Konsumformen, Behandlung

Roland Simon, Tim Pfeiffer-Gerschel, Eva Hoch, Ludwig Kraus

1.4.1 Epidemiologie

Im Weltdrogenbericht 2017 wird geschätzt, dass im Jahr 2015 global rund 183 Millionen Menschen Cannabis gebrauchten (wahrscheinliche Spanne: 128–238 Millionen) (UNODC 2017). Dies entspricht 3,8% der Weltbevölkerung (wahrscheinliche Spanne: 2,7–4,9%).

Cannabis ist die in den Ländern Europas am häufigsten konsumierte illegale Substanz (EMCDDA 2017a). Die jüngsten Schätzungen gehen davon aus, dass 26,3% der Bürger der Europäischen Union im Alter von 15–64 Jahren in ihrem Leben Erfahrung mit Cannabis gemacht haben (rund 87,7 Millionen Menschen). In den letzten 12 Monaten haben 7,0% Cannabis gebraucht (23,5 Millionen Menschen). Dieser Anteil ist in der Gruppe der jungen Erwachsenen (15–34 Jahre alt) etwa doppelt so hoch und liegt bei 13,9% (rund 17,1 Millionen Menschen). Die Prävalenzen variieren in dieser Gruppe deutlich zwischen den EU-Staaten. Sie sind in Rumänien am niedrigsten (3,3%) und in Frankreich am höchsten (22,1%).

Im Jahr 2015 berichteten 17% der 15- bis 16-jährigen Schülerinnen und Schüler in Europa, dass sie bereits einmal Cannabis gebraucht haben. Sie waren im Rahmen der Studie „European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD)" (ESPAD Group 2016) befragt worden (◘ Tab. 1.1). Erfahrung mit anderen illegalen Substanzen hatten 5%. Der Gebrauch von Cannabis in den letzten 30 Tagen lag bei 7% vor. Der Anteil der Jugendlichen, die vor dem 13. Lebensjahr Erfahrung mit Cannabis machten, ist seit rund 20 Jahren relativ gleichbleibend gering (2015: 3%).

Für Deutschland sind Informationen zum Cannabiskonsum aus epidemiologischen Studien (z. B. dem Epidemiologischen Suchtsurvey für Erwachsene oder der Drogenaffinitätsstudie für Kinder und Jugendliche) verfügbar. Die 12-Monats-Prävalenz des Cannabiskonsums liegt im Epidemiologischen Suchtsurvey in der Gruppe der 18- bis 64-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung bei 6,1% (95% KI: 5,6–6,7) (Gomes de Matos et al. 2016). Männer konsumieren Cannabis mit 7,4% (95% KI: 6,5–8,3) häufiger als Frauen mit 4,9% (95% KI: 4,2–5,6). Hochgerechnet auf die Bevölkerung entspricht dies 3,11 Millionen Cannabiskonsumenten.

◘ **Tab. 1.1** Prävalenz des Konsums illegaler Substanzen bei 15- bis 16-jährigen Schülerinnen und Schülern in 24 Ländern Europas in % (ESPAD Group 2016)

	Jahr					
	1995	**1999**	**2003**	**2007**	**2011**	**2015**
Lebenszeitkonsum Cannabis	11	16	19	17	18	17
Lebenszeitkonsum anderer illegaler Substanzen	3	6	5	7	6	5
30-Tage-Konsum Cannabis	4	6	8	7	7	7
Beginn des Cannabiskonsums vor dem Alter von 13 Jahren	2	2	3	3	3	3

Die 12-Monats-Prävalenz des Cannabiskonsums liegt für die 18- bis 25-Jährigen bei 17,6% (BZgA 2015). In dieser Altersgruppe konsumieren deutlich mehr Männer (22,1%) Cannabis als Frauen (12,9%). Die Prävalenzwerte bei Jugendlichen liegen für die 12- bis 17-Jährigen bei 8,3% (Jungen: 9,5%; Mädchen: 7,1%) (BZgA 2015).

Regionale Studien zeigen ein ähnliches Bild:

- In Bayern gaben im Jahr 2015 21,6% der 15- bis 16-jährigen Schüler an, Cannabis in den vergangenen 12 Monaten konsumiert zu haben. Bei den Jungen lag der Anteil bei 27,9% und bei Mädchen bei 18,7%. In den letzten 30 Tagen vor der Befragung hat jeder zehnte der 15- bis 16-jährigen bayerischen Schülerinnen und Schüler Cannabis konsumiert (Kraus et al. 2016b).
- Schätzungen der Prävalenz des Cannabiskonsums unter Schülern in Frankfurt berichten bei 15-bis 18-Jährigen im Jahr 2014 einen Anteil von 34% in den letzten 12 Monaten und von 23% in den letzten 30 Tagen (Werse et al. 2015).
- In einer Erhebung in Hamburg liegt der Anteil der 14- bis 16-jährigen Schülerinnen und Schüler, die im Jahr 2012 von einem Cannabiskonsum in den letzten 30 Tagen berichteten, bei 15% (Baumgärtner und Kestler 2014).

Im internationalen Vergleich entspricht die Prävalenz des Cannabiskonsums unter Jugendlichen in Deutschland damit etwa dem Niveau des europäischen Gesamtwertes (ESPAD 2016).

Deutlich höhere 30-Tage-Prävalenzraten liegen für den Konsum von Alkohol (72,5%; KI 71,2–73,8) und Tabak (28,7%; 95% KI 27,4–30,0) vor. Unter den Kindern und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren rauchten 9,6%, bei den jungen Erwachsenen im Alter 18–25 Jahren waren dies 29,7%. Von den 12- bis 17-jährigen Jugendlichen haben 68,0% schon einmal Alkohol getrunken. Regelmäßig – also mindestens einmal in der Woche – trinken 10,9% dieser Altersgruppe. Bei den 18- bis 25-Jährigen konsumierten 95,3% Alkohol, ein Drittel in dieser Altersgruppe (33,7%) tut dies regelmäßig.

Weltweit betrachtet ist die Prävalenz des Cannabiskonsums ist in den letzten 20 Jahren relativ stabil geblieben. Die absolute Zahl der Cannabiskonsumenten ist um rund 28% angestiegen, was mit einer Zunahme der Weltbevölkerung in Zusammenhang gebracht wird (UNODC 2017).

Die Trends unterscheiden sich in den verschiedenen Weltregionen. In den beiden Amerikas ist die Prävalenz des Cannabiskonsums in der Gruppe der 15- bis 64-Jährigen zwischen den Jahren 2005 und 2015 um 1% angestiegen (von 6,5% auf 7,5%). Die Gesamtzahl der Konsumenten ist von geschätzten 37,6 Millionen auf 49,2 Millionen Menschen angestiegen (UNODC 2017). In den Vereinigten Staaten von Amerika, die als der stärkste Cannabismarkt gelten, steigt die Prävalenz seit den 1990-er Jahren an, liegt jedoch immer noch unter dem am Ende der 1970-er Jahre berichteten Niveau (UNODC 2017). In Ozeanien – vor allem in Australien – ist der Cannabiskonsum in der Gruppe der über 14-Jährigen zwischen den Jahren 2007 und 2013 von 9,1% auf 10,2% angestiegen, liegt aber derzeit deutlich unter der Rate von 1998 (17,9%) (UNODC 2017). Für Afrika und Asien wurden für die Jahre 2010–2015 Zunahmen des Cannabiskonsums berichtet, die jedoch aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht validiert werden konnten und auf Schätzungen („Cannabis use perception index") der United Nation Office on Drugs and Crime (UNODC) basieren.

In Europa nahm der Konsum in der Bevölkerung zwischen 1990 und 2009 deutlich zu, blieb danach aber mit einigen Fluktuationen eher stabil. Für einige Länder Europas erlaubt das vorliegende Datenmaterial eine statistische Analyse der Trends beim Konsum in den letzten 12 Monaten für die letzte Dekade. Insbesondere Länder wie Spanien und das Vereinigte Königreich, die in den 1990-er Jahren vergleichsweise hohe Prävalenzen aufweisen, zeigen danach rückläufige Werte. Diese Entwicklung ist den jüngsten Daten zufolge zum Stillstand gekommen. In einigen skandinavischen Ländern (Dänemark, Finnland, Schweden) und Irland finden sich steigende Prävalenzen nach z. T. anfänglich recht niedrigen Werten. Frankreich und nun auch Deutschland (Kraus et al. 2016a) weisen in jüngster Zeit nach einem Rückgang Mitte der 2000-er Jahre einen erneuten Anstieg der Konsumprävalenz auf (EMCDDA 2017a). Für 15- bis 16-Jährige zeigen sich in der ESPAD-Studie zwi-

schen 1995 und 2015 zunehmende Trends beim Lebenszeitkonsum und beim aktuellen Konsum (von 11% auf 17% bzw. von 4% auf 7%) (⊙ Tab. 1.1). Die höchsten Werte lagen jedoch im Jahr 2003 vor und sind seitdem leicht zurückgegangen.

In Deutschland weisen zeitliche Beobachtungen der Prävalenz des Cannabiskonsums über die letzten 20 Jahre auf einen wellenförmigen Verlauf mit insgesamt zunehmendem Trend hin. So stieg die 12-Monats-Prävalenz zwischen den Jahren 1995 und 2015 bei Männern von 6,5% auf 8,7% und bei Frauen von 2,3% auf 5,3% (Kraus et al. 2016a). Eine Zunahme des Cannabiskonsums in jüngster Zeit war bundesweit auch bei Jugendlichen (BZgA 2015) sowie in regionalen Studien in Frankfurt (Werse et al. 2015) und Hamburg (Baumgärtner und Kestler 2014) zu beobachten.

Die Prävalenz des Cannabiskonsums erreichte in den Jugendstudien damit das Ausgangsniveau früherer Jahre. Am Beispiel der Drogenaffinitätsstudie waren dies im Jahr 2014 die Werte des Erhebungsjahres 1993 (BZgA 2015). In der ESPAD-Studie in Bayern lag der Prävalenzwert der Schüler im Jahr 2015 nach einem U-förmigen Verlauf wieder auf dem Niveau des Jahres 2003 (Kraus et al. 2016b).

1.4.2 Konsumformen

In der Europäischen Union wird Cannabis heute überwiegend als Kraut (Marihuana) oder Harz (Haschisch) gehandelt und konsumiert (EMCDDA 2017a). Historisch gesehen war Haschisch über lange Zeit das bei weitem wichtigere Cannabisprodukt in Westeuropa (EMCDDA 2017a). In den vergangenen 10 Jahren gab es jedoch eine deutliche Verschiebung von Haschisch hin zu Marihuana. Die Zahl der Sicherstellungen von Marihuana mit 404.000 war in der Europäischen Union im Jahr 2017 deutlich höher als von Haschisch mit 288.000. Insgesamt wird Marihuana in Europa heute häufiger konsumiert als Haschisch, das nur noch in den Ländern im Südwesten und Norden Europas präferiert wird.

Den europäischen Daten ist auch zu entnehmen, dass der Wirkstoffgehalt (d. h. der Gehalt an Tetrahydrocannabinol, THC) von Cannabiskraut und -harz zwischen den Jahren 2006 und 2014 stark angestiegen ist und sich 2015 stabilisiert hat (EMCDDA 2017a). Bei ähnlichem Preis weisen die jüngsten Daten im Durchschnitt einen höheren Wirkstoffgehalt für Cannabisharz (Median: 11–19%) auf als für Cannabiskraut (Median: 7–11%). Gefördert wurde diese Steigerung des Wirkstoffgehaltes vermutlich auch durch die Etablierung intensiver Produktionstechniken innerhalb Europas und in jüngster Zeit durch die Einführung von Pflanzen mit hohem Wirkstoffgehalt und von neuen Techniken in Marokko. Der Anstieg des THC-Gehalts ist global zu beobachten (s. auch ► Abschn. 1.1 und ► Abschn. 1.3).

Neben pflanzlichem Cannabis spielen synthetische Cannabinoide heute eine kleine, aber wichtige Rolle. Diese Substanzen, die an die gleichen Cannabinoidrezeptoren im Zentralnervensystem andocken wie pflanzliche Drogen, produzieren ähnliche Effekte wie Cannabis (► Abschn. 1.3.2).

Angesichts der oft vielfach höheren Potenz und chemischen Unterschiede dieser Stoffe unterscheiden sie sich jedoch teilweise deutlich vom Risikoprofil pflanzlichen Cannabis. Auch Todesfälle sind in diesem Umfeld inzwischen aufgetreten (► Abschn. 1.3.2). So wurde MDMB-CHMICA anfangs unter entsprechende Kontrollmaßnahmen in der gesamten Europäischen Union gestellt, nachdem die Substanz in 12 Fällen nachweislich den Tod verursacht oder ursächlich zu ihm beigetragen hat (EMCDDA 2017b).

Über die letzten Jahre hinweg war etwa jeweils rund 1/3 der berichteten neuen psychoaktiven Substanzen (NPS) der Gruppe der synthetischen Cannabinoide zuzuordnen. Im Jahr 2014 bezogen sich 61% der an die Europäische Drogenbeobachtungsstelle im Rahmen des Frühwarnsystems gemeldeten Sicherstellungen von NPS auf synthetische Cannabinoide. Obwohl diese Meldungen wegen ihrer Erhebungsmodalitäten kaum ein repräsentatives Bild der Marktsituation bieten, weisen sie doch auf die erhebliche Bedeutung dieser Substanzen auf dem illegalen Markt hin (EMCDDA 2016). Sie sind in den meisten EU-Ländern verfügbar und oft weniger streng und effektiv kontrolliert als Cannabis, was einen Teil der Konsummotivation erklären dürfte. Bedingt durch ihre hohe Wirksamkeit und die leichtere Möglichkeit des

Schmuggels sind diese Drogen zunehmend im Strafvollzug auffällig.

Ein speziell europäisches Problem stellt die Tatsache dar, dass in Europa Cannabis in der Regel mit Tabak vermischt konsumiert wird, während etwa in den USA der Konsum ausschließlich von Cannabis ohne Tabak in Reinpfeifen häufiger anzutreffen ist. Der Einfluss von Tabak auf somatische Sekundärfolgen (etwa Lungenschäden) (► Abschn. 3.2) oder die Suchtentwicklung von Cannabis und Tabak (► Abschn 3.5) ist gesondert zu betrachten. Therapeutische Ansätze müssen die beiden Probleme in geeigneter Weise gemeinsam betrachten.

Cannabishaltige Nahrungsmittel (etwa Kekse und Süßigkeiten), die zunehmend in den US-Staaten anzutreffen sind, in denen Cannabis legal gehandelt werden darf, sind vor allem durch die verzögerte Wirkung und die Variation der Bioverfügbarkeit von THC schwieriger zu dosieren. Es wurden auch Einzelfälle berichtet, in denen Kinder versehentlich cannabishaltige Nahrungsmittel zu sich genommen haben (Cao et al. 2016). In Europa ist diese Konsumform bisher eher eine Randerscheinung.

1.4.3 Konsummuster

Einstieg in den Drogenkonsum

Die Debatte über die Rolle von Cannabis als Wegbereiter für andere psychotrope Substanzen und problematische Konsummuster wird seit Jahrzehnten geführt. Im Laufe der Zeit sind die Annahmen über die anfangs vermutete kausale Verknüpfung der beiden Konsumgewohnheiten differenzierter geworden. Epidemiologische Studien belegen, dass in Europa nur wenige Menschen andere illegale Drogen als Cannabis konsumieren, die nicht vorher bereits mit Cannabis Erfahrungen gemacht haben. Allerdings scheint diese assoziative Verbindung nicht auf Cannabis beschränkt, und der Konsum von psychotropen Substanzen beginnt in der Regel auch nicht mit dieser Substanz, sondern mit Tabak und frühem Alkoholgebrauch (Hall und Pacula 2003).

Erklärungen für Cannabis als Einstiegsdroge und ein erhöhtes Risiko für den Konsum anderer Drogen im Zusammenhang mit einem frühen Beginn sind:

- 1. Ein leichterer Zugang der Cannabiskonsumenten zu anderen illegalen Substanzen,
- 2. Risikofaktoren jenseits des Cannabiskonsums für beide Verhaltensweisen (z. B. das Bedürfnis nach Nervenkitzel und Abenteuer), und
- 3. pharmakologische Effekte von Cannabis, die die Neigung zum Konsum anderer Drogen steigern.

Die ersten beiden Hypothesen werden durch Studien unterstützt, die nachweisen, dass Jugendliche, die Cannabis konsumiert haben, auch mehr Gelegenheiten zum Konsum von Kokain in jüngerem Alter hatten (Wagner und Anthony 2002), und dass Jugendliche mit sozial abweichendem Verhalten, deren Risiko für den Konsum von Kokain und Heroin höher war, auch früher Erfahrung mit Cannabis machten als ihre Peers (Fergusson et al. 2008). Zudem gibt es für den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und anderen illegalen Substanzen Hinweise auf gemeinsame Risikofaktoren beider Gruppen aus einer Simulationsstudie (Morral et al. 2002) sowie auf von beiden Gruppen geteilte genetische Vulnerabilität aus Zwillingsstudien (Lynskey et al. 2003, 2006).

Cannabis als Einstiegsdroge

- Auch wenn die Ursache des Einstiegs in den Konsum anderer illegaler Drogen unklar bleibt, bleiben die Befunde zum Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und anderen illegalen Substanzen nach statistischer Kontrolle der Effekte konfundierender Variablen in Längsschnittstudien und diskordanten Zwillingsstudien konsistent bestehen (Hall 2014).

Intensiver Cannabiskonsum

In Europa geben ca. 3 von 4 Personen an, dass sie im Lebenszeitraum einmal Cannabis konsumiert hatten, jedoch nicht in den letzten 12 Monaten.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit, zwischen Konsummustern zu unterscheiden. Ein aussagekräftiger Indikator für riskanten Cannabiskonsum sind Angaben über „täglichen oder fast täglichen Konsum" in den letzten 4 Wochen. Ergebnisse dazu liegen für die meisten Länder der Europäischen Union und Norwegen vor (Thanki et al. 2012).

Die Prävalenz des intensiven Gebrauchs in der erwachsenen Bevölkerung – hier definiert als ein „(fast) täglicher" Gebrauch an 20 oder mehr Tagen im Monat – lag im Durchschnitt bei 1% (Spanne: 0,05–2,6%), was in etwa der Zahl von 3 Millionen Erwachsenen in der Europäischen Union und Norwegen entspricht. 2/3 der (fast) täglichen Konsumente entfiel auf die Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen, und 3/4 davon waren männlich (EMCDDA 2013). Eine Vielzahl der in dieser Expertise identifizierten Studien untersuchen intensive Formen des Cannabiskonsums und ihre Folgen auf die psychische und körperliche Gesundheit.

Multipler Substanzkonsum

Für die Beantwortung der Frage, ob und in welchem Umfang Konsumenten weitere legale oder illegale Substanzen neben Cannabis konsumieren, wurden Daten der ESPAD-Studie analysiert (EMCDDA 2009). In dieser – mittlerweile etwas älteren –Erhebung gaben insgesamt etwa 20% der 15- und 16-jährigen Jugendlichen den Konsum von Alkohol und Zigaretten in den letzten 30 Tagen vor der Befragung an, 6% hatten neben Alkohol und Zigaretten auch Cannabis konsumiert, und 1% gab an, zusätzlich auch mindestens eine harte Droge (Ecstasy, Kokain, Amphetamine, LSD oder Heroin) gebraucht zu haben.

Die ESPAD-Daten wurden auch für die Bestimmung der Prävalenz des zusätzlichen Konsums anderer illegaler Drogen für die Gruppe der Cannabiskonsumenten verwendet. Der bei weitem größte Anteil der Cannabiskonsumenten gebrauchte im Zeitraum der letzten 30 Tage vor der Befragung keine weitere illegale Droge, 9,4% berichten den Konsum von Ecstasy, 6,8% den von Amphetaminen und 5,5% den von Kokain. Trotz der niedrigen Prävalenzen war die Gruppe der Cannabiskonsumenten im Vergleich zur Gesamtgruppe der Schülerinnen und Schüler deutlich häufiger in den Konsum auch anderer Substanzen involviert (EMCDDA 2009). Aus ◘ Tab. 1.2 geht darüber hinaus hervor, dass das Risiko für den Konsum anderer illegaler Drogen bei Cannabiskonsumenten um ein Vielfaches höher ist als in der Population und dass dieses Risiko in Ländern mit einer

◘ **Tab. 1.2** Konsum anderer Drogen unter Cannabiskonsumenten im letzten Monat im Vergleich zur Gesamtheit der Befragten bei 15- bis 16-jährigen Schülern in Europa

Substanzen	**Prävalenz Gesamt in %**	**Verhältnis der Prävalenzen**[a]		
		Länder mit niedriger Prävalenz (n = 562)	**Länder mit mittlerer Prävalenz (n = 1.795)**	**Länder mit hoher Prävalenz (n = 2.982)**
Ecstasy	9,4	25,6	9,5	6,0
Kokain	5,6	28,0	8,3	5,3
Halluzinogene Pilze	5,9	33,6	9,3	6,9
Amphetamine	6,8	22,8	8,3	4,7
Heroin	4,1	29,0	11,0	5,0
LSD	4,2	23,3	9,3	6,3

[a] Verhältnis der Prävalenzen der Konsumentengruppe zur Gesamtstichprobe als Referenz (z. B. ein Prävalenzverhältnis von 10 bedeutet, dass Cannabiskonsumenten ein 10-fach höheres Risiko des Konsums einer bestimmten Droge im Vergleich zur Prävalenz in der Gesamtstichprobe haben).
Quelle: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2009, S. 11, Tabelle 3.

niedrigen Prävalenz höher ist als in Ländern mit einer hohen Prävalenz.

Analysen eines im gleichen Zeitraum stattfindenden intensiven Konsums verschiedener Substanzen liegen aus einer Bevölkerungsstudie für Deutschland vor (Höhne et al. 2014). Von den 18- bis 64-jährigen Konsumenten von Alkohol, Tabak oder Cannabis (in den letzten 30 Tagen) gaben 1,4% einen intensiven Cannabiskonsum von 6 × oder häufiger an. Unter den Konsumenten einer dieser Substanzen lag der Anteil derer, die ausschließlich Cannabis intensiv konsumierten, bei 0,7%, 0,2% hatten im selben Zeitraum auch einen intensiven Alkoholkonsum (20/30 g Ethanol pro Tag für Frauen bzw. Männer), 0,3% auch einen intensiven Tabakkonsum (20 oder mehr Zigaretten am Tag), und bei weiteren 0,2% lag ein intensiver Konsum aller 3 Substanzen vor (Höhne et al. 2014).

Die gesundheitlichen Auswirkungen eines multiplen Substanzkonsums werden u. a. in ► Abschn. 3.5 analysiert.

Cannabisbezogene Störungen

Schätzungen zum Umfang von Personen mit einer cannabisbezogenen Störung (d. h. Missbrauch oder Abhängigkeit) für die Länder der Europäischen Union liegen nicht vor. In Deutschland geht man davon aus, dass bei 1% der 18- bis 54-jährigen Bevölkerung eine cannabisbezogene Störung nach DSM-IV vorliegt (Kraus et al. 2016a). Eine aktuelle Studie berichtet auf der Grundlage der Severity of Dependence Scale (SDS), eines Instruments, das die Stärke der Abhängigkeit erfasst, bei 1,4% der Männer und 1,0% der Frauen das Vorliegen eines klinisch relevanten Cannabiskonsums. Hochgerechnet auf die Bevölkerung im Alter von 18 und 64 Jahren waren damit im Jahr 2015 etwa 612.000 Personen betroffen (Gomes de Matos et al. 2016).

Zeitliche Vergleiche kamen zu dem Ergebnisse, dass der Anteil von Personen mit einem klinisch relevanten Cannabiskonsum seit dem Jahr 2006 bei beiden Geschlechtern unverändert blieb (Kraus et al. 2016a). Epidemiologische Daten aus Deutschland belegen, dass Prävalenzraten des Missbrauchs und der Abhängigkeit von anderen illegalen psychotropen Substanzen deutlich kleiner sind (z. B. Kokain: 0,3%; Amphetamine: 0,2%). Die Prävalenzraten für Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit (3,1% und 3,4%) sowie Tabakabhängigkeit (10,8%) sind deutlich höher als bei Cannabis. Die Schätzwerte der globalen Prävalenz, mögliche Risikofaktoren, sekundäre gesundheitliche Folgen und Remissionsraten bei Cannabismissbrauch und -abhängigkeit werden in ► Abschn. 3.5 dargestellt.

1.4.4 Behandlungsnachfrage

In Europa ist die Zahl der Personen, die wegen cannabisassoziierter Probleme erstmals eine Suchtbehandlung beginnen, von 43.000 im Jahr 2006 auf 76.000 im Jahr 2015 angestiegen (EMCDDA 2017). Sie stellen inzwischen bei den erstmals wegen illegalen Drogenkonsums behandelten Personen die größte Gruppe dar. Im Mittel haben Cannabisklienten ihren Konsum mit 16 Jahren begonnen, der Behandlungsbeginn findet durchschnittlich im Alter von 25 Jahren statt. Der überwiegende Anteil der Behandlungssuchenden ist männlichen Geschlechts (83%). Der Cannabiskonsum findet im Durchschnitt an 5,4 Tagen in der Woche statt, 54% der Klienten gaben an, „tägliche Konsumenten" zu sein, 21% eine Konsumhäufigkeit von „2–6 Tagen pro Woche" (EMCDDA 2016).

Insgesamt gibt es in Europa beträchtliche regionale Unterschiede, wie häufig Menschen mit „täglichem oder nahezu täglichem Cannabiskonsum" eine Behandlung erhalten (EMCDDA 2015). Vergleicht man die Anzahl der Personen, die wegen primärer Cannabisprobleme eine Suchtbehandlung erhalten (als Indikator des Behandlungsangebots) mit der Schätzung der Zahl täglicher Konsumenten von Cannabis (als Indikator des Behandlungsbedarfs) zwischen verschiedenen EU-Mitgliedsstaaten, so zeigt sich in einer europäischen Expertise, dass in 7 der untersuchten 15 Länder (inklusive Deutschland) nur etwa 5–10 pro 100 Personen mit einem täglichen Konsum in Behandlung waren. Nur in einem Land (Lettland) war der Anteil größer (35 von 100 täglichen Konsumenten). In den übrigen Ländern lag der Anteil bei unter 5 pro 100 Personen (EMCDDA 2015).

Im deutschen Suchthilfesystem (Dauber et al. 2016) wurde im Jahr 2015 am häufigsten die Diagnose „alkoholbezogene Störungen" vergeben

(ambulant: 49,8%, stationär: 69,8%). Die zweitgrößte Diagnosegruppe waren „Störungen aufgrund des Konsums von Cannabis“ (ambulant: 17,3%, stationär: 9,2%). Die drittgrößte Gruppe waren „Störungen aufgrund des Konsums von Opioiden“ (ambulant: 14,0%, stationär: 6,0%). Mit durchschnittlich 25 Jahren (ambulant) bzw. 28 Jahren (stationär) waren die Klienten bzw. Patienten mit cannabisbezogenen Störungen am jüngsten. Insgesamt waren damit 80% (ambulant) bzw. 70% (stationär) von ihnen nicht älter als 30 Jahre alt.

Bei Personen mit einer cannabisbezogenen Hauptdiagnose wurden auch häufig komorbide Störungen aufgrund des Konsums von Tabak (ambulant: 34%, stationär: 82%) und Alkohol (ambulant: 24%, stationär: 48%) festgestellt. Aber auch Störungen im Zusammenhang mit Amphetaminen (ambulant: 19%, stationär: 49%), Ecstasy und anderen Stimulanzien (ambulant: 11%, stationär: 24%) sowie Kokain (ambulant: 8%, stationär: 20%) und Halluzinogenen (ambulant: 4%, stationär: 14%) traten bei dieser Personengruppe auf. Bei 2% der ambulant betreuten und 5% der stationär behandelten Cannabiskonsumenten wurde zusätzlich ein Missbrauch bzw. eine Abhängigkeit von Heroin diagnostiziert. Knapp über 80% der Personen mit cannabisbezogenen Störungen in Behandlung waren männlich, die Mehrheit hatte ein geringes Bildungsniveau, und der Anteil an Erwerbslosen war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich höher. Die auf europäischer Ebene zu beobachtende Zunahme an cannabisbezogenen Hauptdiagnosen im letzten Jahrzehnt zeigt sich auch im deutschen Suchthilfesystem (Dauber et al. 2016).

1.5 Cannabis als Medizin

Winfried Häuser

1.5.1 Kurze Historie des medizinischen Gebrauches von Cannabis

Die Verwendung von Extrakten der weiblichen Hanfpflanze als Heilmittel ist im Arzneibuch eines chinesischen Kaisers 2700 v. Chr. und durch Textsammlungen des Hinduismus um 1550 v. Chr. dokumentiert. Nach dem ersten Kreuzzug 1099 brachten die Kreuzritter Hanfpflanzen nach Europa mit, die bald Teil der Volksmedizin und ein Ersatzmittel für Opium wurden. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts waren Cannabispräparate etablierte Arzneimittel in Europa. Sie wurden bei Schmerzen, Schlafstörungen, Depressionen und Psychosen, aber auch als Aphrodisiakum verschrieben (Grotenhermen und Häßermann 2007).

Nachdem Cannabis 1929 vom deutschen Reichstag im Rahmen des geänderten Opiumgesetzes endgültig verboten wurde, nahm seine Bedeutung als Heilmittel stark ab. In Apotheken war Cannabis allerdings weiter erhältlich, sein Einsatz als Arzneimittel nahm jedoch immer weiter ab. Durch das Gesetz zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 10.03.2017 können Ärzte in Deutschland cannabishaltige Arzneimittel verschreiben (MFG 2017). Dem Gesetz hatten alle Bundestagsfraktionen zugestimmt. Ein Hintergrund des Gesetzes war, dem vom Sozialgericht Köln (22.07.2014) und dem Bundesverwaltungsgericht Leipzig (Az. 3 C 10.14) in Einzelfällen erlaubten Eigenanbau von Cannabis für schwerkranke Patienten zu unterbinden.

1.5.2 Inhaltsstoffe der weiblichen Cannabispflanze

Die Inhaltsstoffe der weiblichen Hanfpflanze wurden erst seit den 1960-er Jahren wissenschaftlich untersucht. Wie in ► Abschn. 1.3 beschrieben, ent-

hält die Hanfpflanze ca. 100 sogenannte Phytocannabinoide. Das am meisten untersuchte Cannabinoid ist Tetrahydrocannabinol (THC), welches Dr. Mechoulam von der Hebräischen Universität in Jerusalem erstmals 1964 als wesentliche psychoaktive Substanz von Cannabis aus der Hanfpflanze isolierte und seine chemische Struktur vollständig aufklärte (Mechoulam und Gaoni 1965). THC hat schmerz- und übelkeitslindernde, appetitanregende, muskelentspannende und psychotrope (Stimmungssteigerung, veränderte Wahrnehmung akustischer und optischer Reize) Wirkungen.

Als weitere wesentliche Wirkkomponente von Cannabis wurde 1976 Cannabidiol (CBD) synthetisch hergestellt. CBD hat eine wahrscheinlich geringere analgetische Potenz als THC und antientzündliche, antikonvulsive, angstlösende und antipsychotische Effekte (Lander et al. 1976).

Die Cannabispflanze enthält des Weiteren ca. 100 weitere Cannabinoide und ca. 120 Nichtcannabinoide (z. B. Terpene und Flavinoide). Der Anteil der unterschiedlichen Inhaltsstoffe von Cannabis variiert stark und ist u. a. abhängig von der geographischen Herkunft und Lagerung (Grotenhermen und Häßermann 2007).

1.5.3 Mögliche medizinische Indikationen für cannabishaltige Medikamente

Aufgrund des breiten Wirkspektrums der Cannabisinhaltsstoffe propagieren die Protagonisten einer Therapie mit Cannabis als „etablierte" Indikationen für cannabisbasierte Medikamente

- chronische – insbesondere neuropathische – Schmerzen,
- Spastik bei multipler Sklerose,
- Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen (z. B. bei Krebserkrankungen oder AIDS).

Hinweise für positive Wirkungen sollen vorliegen (Grotenhermen und Häßermann 2007; Müller-Wahl und Grotenhermen 2017) für

- neurologische Erkrankungen/Symptome (Spastik und Schmerzen unterschiedlicher Ursachen, hyperkinetische Bewegungsstörungen),
- dermatologische Erkrankungen/Symptome (Neurodermitis, Psoriasis, Akne inversa, Hyperhidrosis),
- ophthalmologische Erkrankungen (Glaukom),
- internistische Erkrankungen (Arthritis, Colitis ulzerosa, Morbus Crohn) und
- psychiatrische Erkrankungen/Symptome (Depressionen, Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörung, Psychosen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung [ADHS], Tourette-Syndrom, Schlafstörungen).

Im Gesetz zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften" vom 10.03.2017 (MFG 2017) wurde darauf verzichtet, einzelne Indikationen für die Verschreibungsfähigkeit von cannabishaltigen Arzneien aufzuführen. Nach dem Gesetz haben schwerwiegend erkrankte Versicherte Anspruch auf die Versorgung mit Arzneimitteln auf Cannabisbasis, wenn:

- eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht oder
- diese im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des behandelnden Arztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und Berücksichtigung des Krankheitszustandes nicht zur Anwendung kommen kann und
- eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.

Was eine „schwerwiegende Erkrankung" ist, ist im Gesetz nicht ausgeführt.

Die Krankenkassen weisen darauf hin, dass nach § 13 Abs. 1 BtMG Betäubungsmittel nur dann verschrieben werden dürfen, wenn der beabsichtigte Zweck nicht auf andere Weise erreicht werden kann, etwa durch eine Therapie mit einem Arzneimittel, das kein Betäubungsmittel ist. Die zulässige Verordnung eines Betäubungsmittels wie cannabishaltige Arzneimittel setzt voraus, dass nicht nur eine konkrete Diagnose und eine entsprechende Indikation

zur Behandlung gestellt sind, sondern auch, dass andere Therapieformen nicht geeignet sind. Des Weiteren sind die Krankenkassen der Ansicht, dass vor dem Einsatz von cannabishaltigen Arzneimitteln zugelassene Behandlungen ausgeschöpft sein müssen (Kassenärztliche Vereinigung 2017).

1.5.4 In Deutschland verschreibbare cannabishaltige Arzneimittel

Fertig- und Rezepturarzneimittel

Das THC/CBD-haltige Mundspray (Sativex®) ist als Fertigarzneimittel seit 2011 zugelassen für die Indikation mittelschwere und schwere Spastik bei multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Therapie angesprochen hat und klinisch erhebliche Verbesserung bei einem Therapieversuch zeigt.

Dosierung: 1 Sprühstoß enthält 2,7 mg THC/2,5 mg CBD; maximal 12 Sprühstöße/Tag.

Canemes® ist als THC-haltiges Fertigarzneimittel seit Dezember 2016 in Deutschland bei der Indikation Übelkeit und Erbrechen bei Patienten unter Chemotherapie, wenn andere Medikamente nicht entsprechend wirken, zugelassen. Die empfohlene Dosierung liegt bei 2–4 mg/Tag. Die Zulassung von Canemes für chemotherapiebedingte Übelkeit und Erbrechen basiert auf methodisch mangelhaften Studien aus den 1970-er und 1980-er Jahren, in denen weder die verwendeten Chemotherapieregimes noch die antiemetische Vergleichstherapie oder die Bewertung des Therapieeffektes den heutigen Standards entsprechen (Arzneimitteltelegramm 2017).

Die folgenden Arzneimittel erfüllen nicht die Zulassungskriterien, die das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BFARM) auf der Grundlage des § 21 Arzneimittelgesetz zum Nachweis der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der erforderlichen pharmazeutischen Qualität aufgestellt hat (Vorlage analytischer, pharmakologisch-toxikologischer und klinischer Prüfungen, Sachverständigengutachten, Fachinformationen, Kennzeichnungstexte, Angaben zu Packungsgrößen sowie zu dem geplanten Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-System) (BFARM). Sie sind daher nur als Rezepturarzneimittel erhältlich.

Dronabinol® ist natürliches oder teil- oder vollsynthetisch gewonnenes THC. THC-haltige Kapseln und Öl sind arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Sie können als Rezepturarzneimittel in Form von Tropfen, Kapsel und Inhalationslösung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verschrieben und von Apotheken hergestellt werden. Die empfohlenen Tagesdosen liegen zwischen 5 und 30 mg. Die Höchstmenge Dronabinol, die der Arzt innerhalb von 30 Tagen für einen Patienten verordnen darf, beträgt 500 mg.

Im deutschen Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium sind 3 Rezepturvorschriften mit dem Wirkstoff Dronabinol erarbeitet, eine für die Verdampfung mit einem Vaporisator und zwei für die perorale Anwendung:

- Ethanolische Dronabinol-Lösung 10 mg/ml zur Inhalation (NRF 22.16.),
- Dronabinol-Kapseln 2,5 mg/5 mg/10 mg (NRF 22.7.),
- Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml (NRF 22.8.) (Kassenärztliche Vereinigung 2017).

Cannabisölharz-Lösung enthält Dronabinol und ist ein Rezepturarzneimittel, das der Apotheker aus raffiniertem Cannabisölharz (Cannabisextrakt) mit mittelkettigen Triglyceriden auf den erforderlichen Gehalt einstellt.

- Ölige Cannabisölharz-Lösung 25 mg/ml Dronabinol (NRF 22.11.).

Die Lösung ist peroral einzunehmen und darf nicht verdampft und inhaliert werden, weil sich beim Erhitzen gesundheitsschädliche Pyrolyseprodukte aus dem öligen Träger bilden. Die Höchstmenge Cannabisextrakt – bezogen auf den Gehalt an Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC), die der Arzt innerhalb von 30 Tagen für einen Patienten verordnen darf, beträgt 1.000 mg (1,0 g). Als mögliche Tagesdosierungen werden 2 × 0,2 ml genannt (Kassenärztliche Vereinigung 2017).

Cannabidiol ist nicht dem Betäubungsmittelrecht unterstellt, gleichwohl verschreibungspflichtig. Die Rezepturvorschrift für cannabidiolhaltige Zubereitungen lautet: Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/ml (NRF 22.10.). Höchstmengen sind nicht genannt.

Als mögliche Dosierungen werden 3 × 0,5 ml genannt (Kassenärztliche Vereinigung 2017).

Cannabisblüten

Derzeit können in Deutschland 14 verschiedene Cannabisblüten verschrieben werden. Die Cannabinoidmengen sind nur mäßig standardisiert. Schwankende Konzentrationen sind möglich (Kassenärztliche Vereinigung 2017). Der THC-Gehalt liegt zwischen 0,1% und 22%, der CBD-Gehalt zwischen 0,05% und 9%. Die Cannabisblüten enthalten weitere Cannabinoide und Terpene in schwankenden Konzentrationen (Müller-Wahl und Grotenhermen 2017) (◘ Tab. 1.3).

Von dem Gebrauch von Cannabisblüten als Joint (Rauchen gemischt mit Tabak) wird wegen den gesundheitsschädlichen Wirkungen von Tabak abgeraten (Kassenärztliche Vereinigung 2017). Protagonisten der Therapie mit Cannabisblüten empfehlen die Zufuhr über einen Vaporisator (Verdampfer) bzw. als Tee. Anleitungen zur Vaporisatorbenutzung und Teezubereitung sind publiziert (Grotenhermen und Häßermann 2007).

Cannabisblüten können über Betäubungsmittelrezept wie folgt verschrieben werden:

- Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.12.)
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.13.)
- Cannabisblüten zur Teezubereitung (NRF 22.14.)
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Teezubereitung (NRF 22.15.)

Ausreichende Daten aus klinischen Studien zur Dosierung von Cannabisblüten und zum Verhältnis THC/CBD liegen nicht vor. Es gibt keine etablierten Dosierungsregimes für gerauchtes/vaporisiertes Cannabis und Cannabisöl (Kassenärztliche Vereinigung 2017). Protagonisten der Therapie mit Cannabisblüten empfehlen, dass je nach THC-Gehalt die Anfangsdosis 25–50 mg Cannabisblüten (bei Sorten mit einem höheren THC-Gehalt >10%)

◘ **Tab. 1.3** Derzeit in Deutschland verschreibungsfähige Sorten von Cannabisblüten. (Nach Müller-Wahl und Grotenhermen 2017; KV)

Sorte	THC-Gehalt	CBD-Gehalt	Bezug aus
Bedrocan	ca. 22%	bis zu 1%	Niederlande
Bedrobinol	ca. 13,5%	bis zu 1%	Niederlande
Bedica granuliert	ca. 14%	bis zu 1%	Niederlande
Bediol granuliert	ca. 6,3%	ca. 8%	Niederlande
Bedrolite granuliert	bis zu 1%	ca. 9%	Niederlande
Princeton (MCTK007)	ca. 16,5%	bis zu 0,05%	Kanada
Houndstooth (MCTK001)	ca. 13,5%	bis zu 0,05%	Kanada
Penelope (MCTK002)	ca. 6,7%	bis zu 10,2%	Kanada
Argyle (MCTK005)	ca. 5,4%	bis zu 7%	Kanada
Pedanios 22/1	ca. 22%	bis zu 1%	Kanada
Pedanios 18/1	ca. 18%	bis zu 1%	Kanada
Pedanios 16/1	ca. 16%	bis zu 1%	Kanada
Pedanios 14/1	ca. 14%	bis zu 1%	Kanada
Pedanios 8/8	ca. 8%	ca. 8%	Kanada

THC = Tetrahydrocannabinol; CBD = Cannabidiol

und maximal 100 mg Cannabisblüten bei geringem THC-Gehalt pro Tag betragen sollte. Je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit sollte die Dosis entsprechend je nach Sorte um ca. 25–100 mg Cannabis alle 1–3 Tage gesteigert werden. Tagesdosen von THC-reichen Cannabissorten liegen nach Erfahrungsberichten zwischen 0,2 und 3 g, mit Schwankungen von 0,05–10 g (Grotenhermen und Häßermann 2007).

Seit Oktober 2017 können auch ölige Cannabisvollspektrumextrakte verschrieben werden, welche entweder THC und CBD in gleichem Verhältnis (10 mg/ml) oder nur THC (25 mg/ml) enthalten. Dosierungsempfehlungen liegen noch nicht vor.

Verschreibung von Cannabisblüten

- Die Höchstverordnungsmenge für 30 Tage beträgt 100 g Cannabis in Form von Blüten (unabhängig vom THC-Gehalt) (Kassenärztliche Vereinigung 2017). Alle cannabishaltigen Arzneimittel mit Ausnahme von CBD-Öl müssen auf einem Betäubungsmittelrezept verschrieben werden.

1.5.5 Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkassen und wirtschaftliche Verordnungsweise

Eine Antragstellung ist nicht notwendig für zugelassene Arzneimittel wie Sativex® oder Canemes®, wenn diese indikationsgemäß und zulassungskonform eingesetzt werden. Für die Kostenübernahme anderer cannabishaltiger Arzneimittel für alle Indikationen, also auch für die Verordnung von Sativex® oder Canemes® außerhalb ihrer Zulassung, bedarf es vor der ersten Ausstellung einer Verordnung der Genehmigung durch die Krankenkassen (Kassenärztliche Vereinigung 2017).

Vor der ersten Verordnung muss der Patient die Kostenübernahme bei seiner Krankenkasse beantragen. Diese muss überprüfen, ob die gesetzlichen Vorgaben erfüllt sind, und benötigt dafür Informationen und Unterlagen des behandelnden Arztes. Die Genehmigung kann nur in begründeten Ausnahmefällen abgelehnt werden. Die Krankenkasse hat 3 Wochen bzw. 5 Wochen (bei Erfordernis einer gutachterlichen Stellungnahme) Zeit, um über den Antrag zu entscheiden. Im Rahmen einer Verordnung im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung muss die Krankenkasse innerhalb von 3 Tagen entscheiden (Kassenärztliche Vereinigung 2017).

Zur Beantragung können Arzt und Patient den Fragebogen des Medizinischen Diensts der Krankenkassen (MDK) mit der amtlichen Bezeichnung „Ärztliche Bescheinigung gemäß § 31 Absatz 6 SGB V“ verwenden. Für den Antrag bei der Krankenkasse kann die Gebührenposition GOP 01626 (143 Punkte; 16,06 Euro) abgerechnet werden.

Ärzte, die Cannabis verordnen, müssen in der Regel ein Jahr nach dem Behandlungsbeginn (oder bei Abbruch der Behandlung) bestimmte Daten in anonymisierter Form an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) übermitteln. Die Patienten sind zu Beginn der Cannabistherapie in einem persönlichen Gespräch auf die gesetzlich vorgeschriebene Datenübermittlung hinzuweisen.

Vaporisatoren wurden bisher nicht in das Hilfsmittelverzeichnis der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen. Es muss ein Einzelantrag bei der Krankenkasse gestellt werden.

Therapiekosten

Die Krankenkassen weisen auf die Pflicht der wirtschaftlichen Verordnung hin. Die durchschnittlichen monatlichen Therapiekosten bei maximalen Tagesdosierungen mit Cannabisblüten (100 g) werden mit 2591 Euro, mit Marinol (500 mg) mit 3180 Euro, mit Dronabinol (500 mg) mit 588 Euro, für Cannabisvollspektrumextrakte zwischen 410 und 600 Euro und für THC/CBD Mundspray (500 mg THC) mit 385 Euro angesetzt (Kassenärztliche Vereinigung Hessen 2017).

1.6 Literatur

1.6.1 Literatur zu ▸ Abschn. 1.1, ▸ Abschn. 1.2, ▸ Abschn. 1.3

[1] Alger BE (2012) Endocannabinoids at the synapse a decade after the dies mirabilis (29 March 2001): what we still do not know. J Physiol 590 (10): 2203–2212

[2] Ameri A (1999) The effects of cannabinoids on the brain. Progress in neurobiology 58 (4): 315–348

[3] Argue KJ, VanRyzin JW, Falvo DJ, Whitaker AR, Yu SJ, McCarthy MM (2017) Activation of Both CB1 and CB2 Endocannabinoid Receptors is critical for masculinization of the developing medial Amygdala and Juvenile Social Play Behavior. eNeuro 4 (1): 0344–0316.2017. doi: 10.1523/ENEURO.0344–16.2017.

[4] Atwood BK, Mackie K (2010) CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. Br J Pharmacol 160 (3): 467–479

[5] Baik J-H (2013) Dopamine signaling in reward-related behaviors. Frontiers in neural circuits 7

[6] Belue RC, Howlett AC, Westlake TM, Hutchings DE (1995) The ontogeny of cannabinoid receptors in the brain of postnatal and aging rats. Neurotoxicol Teratol 17 (1): 25–30

[7] Berghuis P, Rajnicek AM, Morozov YM, Ross RA, Mulder J, Urban GM, Monory K, Marsicano G, Matteoli M, Canty A, Irving AJ, Katona I, Yanagawa Y, Rakic P, Lutz B, Mackie K, Harkany T (2007) Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. Science 316 (5828): 1212–1216

[8] Berrendero F, Sepe N, Ramos JA, Di Marzo V, Fernández-Ruiz JJ (1999) Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. Synapse 33 (3): 181–191

[9] Blankman JL, Cravatt BF (2013) Chemical probes of endocannabinoid metabolism. Pharmacol Rev 65 (2): 849–871

[10] Brents LK (2016) Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. Yale J Biol Med 89 (2): 175–191

[11] Brown A (2007) Novel cannabinoid receptors. Br J Pharmacol 152 (5): 567–575

[12] Buczynski MW, Parsons LH (2010) Quantification of brain endocannabinoid levels: methods, interpretations and pitfalls. Br J Pharmacol 160 (3): 423–442

[13] Busquets-Garcia A, Bains J, Marsicano G (2017) CB1 Receptors signaling in the Brain: Extracting Specificity from Ubiquity. Neuropsychopharmacology. doi: 10.1038/npp.2017.206

[14] Cahill L (2006) Why sex matters for neuroscience. Nature Rev Neurosci 7 (6): 477

[15] Cascini F, Aiello C, Di Tanna G (2012) Inreasing delta-9-tetrahydrocannabinol content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. Curr Drug Abuse Rev 5 (1): 32–40

[16] Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA (2014) Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. Drug Alcohol Depend 144: 12–41. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005

[17] Castillo PE, Younts TJ, Chavez AE, Hashimotodani Y (2012) Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron 76 (1): 70–81. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.020

[18] Choi K, Le T, McGuire J, Xing G, Zhang L, Li H, Parker CC, Johnson LR, Ursano RJ (2012) Expression pattern of the cannabinoid receptor genes in the frontal cortex of mood disorder patients and mice selectively bred for high and low fear. J Psychiatr Res 46 (7): 882–889. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.021

[19] Craft RM, Marusich JA, Wiley JL (2013) Sex differences in cannabinoid pharmacology: a reflection of differences in the endocannabinoid system? Life Sci 92 (8–9): 476–481. doi: 10.1016/j.lfs.2012.06.009

[20] de Fonseca FR, Ramos JA, Bonnin A, Fernández-Ruiz JJ (1993) Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. Neuroreport 4 (2): 135–138

[21] Devane WA, Dysarz Fr, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol 34 (5): 605–613

[22] Diaz-Alonso J, Aguado T, Wu C-S, Palazuelos J, Hofmann C, Garcez P, Guillemot F, Lu H-C, Lutz B, Guzman M, Galve-Roperh I (2012) The CB (1) cannabinoid receptor drives corticospinal motor neuron differentiation through the Ctip2/Satb2 transcriptional regulation axis. J Neurosci 32 (47): 16651–16665. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0681–12.2012

[23] Diaz S, Farhang B, Hoien J, Stahlman M, Adatia N, Cox JM, Wagner EJ (2009) Sex differences in the cannabinoid modulation of appetite, body temperature and neurotransmission at POMC synapses. Neuroendocrinology 89 (4): 424–440

[24] Du Plessis SS, Agarwal A, Halabi J, Tvrda E (2015) Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. J Assist Reprod Genet 32 (4): 509–520

[25] Dujourdy L, Besacier F (2017) A study of cannabis potency in France over a 25 years period (1992–2016). Forensic Sci Int 272: 72–80. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.01.007

[26] Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, Hoehe MR (1999) Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. Psychopharmacology 142 (3): 295–301

[27] El Khoury M-A, Gorgievski V, Moutsimilli L, Giros B, Tzavara ET (2012) Interactions between the cannabinoid and dopaminergic systems: evidence from animal studies. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 38 (1): 36–50

[28] Elphick MR (2012) The evolution and comparative neurobiology of endocannabinoid signalling. Philos Trans R Soc London Ser B Biol Sci 367 (1607): 3201–3215. doi: 10.1098/rstb.2011.0394

[29] ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC (2016) Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. Biol Psychiat 79 (7): 613–619. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.01.004

[30] ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A (2017) Phytochemistry of Cannabis sativa L. Prog Chem Org Nat Prod 103: 1–36. doi: 10.1007/978–3–319–45541–9_1

[31] Esteban S, García-Sevilla JA (2012) Effects induced by cannabinoids on monoaminergic systems in the brain and their implications for psychiatric disorders. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 38 (1): 78–87

[32] Fattore L, Fratta W (2010) How important are sex differences in cannabinoid action? Br J Pharmacol 160 (3): 544–548

[33] Fernández-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez M, Romero J, Ramos J (1999) Role of endocannabinoids in brain development. Life Sci 65 (6): 725–736

[34] Fernández-Ruiz J, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci 23 (1): 14–20

[35] Friedman D, Sirven J (2017) Historical perspective on the medial use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. Epilepsy Behav 70 (Pt B): 298–301. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.033

[36] Fügedi G, Molnár M, Rigó J, Schönléber J, Kovalszky I, Molvarec A (2014) Increased placental expression of cannabinoid receptor 1 in preeclampsia: an observational study. BMC pregnancy and childbirth 14 (1): 395

[37] Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Fur G, Casellas P (1995) Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. The FEBS J 232 (1): 54–61

[38] Garcia AB, Soria-Gomez E, Bellocchio L, Marsicano G (2016a) Cannabinoid receptor type-1: breaking the dogmas. F1000Research 5

[39] Garcia C, Palomo-Garo C, Gomez-Galvez Y, Fernandez-Ruiz J (2016b) Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and physiopathology of the basal ganglia. Br J Pharmacol 173 (13): 2069–2079. doi: 10.1111/bph.13215

[40] Garcia MC, Cinquina V, Palomo-Garo C, Rabano A, Fernandez-Ruiz J (2015) Identification of CB (2) receptors in human nigral neurons that degenerate in Parkinson"s disease. Neurosci Lett 587: 1–4. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.003

[41] Gertsch J, Pertwee RG, Di Marzo V (2010) Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist? Br J Pharmacol 160 (3): 523–529. doi: 10.1111/j.1476–5381.2010.00745.x

[42] Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK (2012) magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. Biology of Sex Differences 3 (1): 19

[43] Giuffrida A, Parsons L, Kerr T, deFonseca FR, Navarro M, Piomelli D (1999) Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. Nature neuroscience 2 (4)

[44] Hermann D, Schneider M (2012) Potential protective effects of cannabidiol onneuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis: a critical review. Curr Pharmaceut Design 18 (32): 4897–4905

[45] Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, Preuss U (2015) Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. Dtsch Aerzteblatt Int 112 (16): 271–278. doi: 10.3238/arztebl.2015.0271

[46] Hu SS-J, Mackie K (2015) Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. In: Endocannabinoids. Springer, pp 59–93

[47] James A, James C, Thwaites T (2013) The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. Psychiat Res 214 (3): 181–189. doi: 10.1016/j.pscychresns.2013.07.012

[48] Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M (2009) Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. Physiol Rev 89 (1): 309–380. doi: 10.1152/physrev.00019.2008

[49] Katona I, Freund T (2012) Multiple funktions of endocannabinoid signaling in the brain. Annu Rev Neurosci 35: 529–558. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111–150420

[50] Kendall DA, Yudowski GA (2016) Cannabinoid receptors in the central nervous system: their signaling and roles in disease. Frontiers in cellular neuroscience 10

[51] Klugmann M, Klippenstein V, Leweke FM, Spanagel R, Schneider M (2011) Cannabinoid exposure in pubertal rats increases spontaneous ethanol consumption and NMDA receptor associated protein levels. International J Neuropsychopharmacology 14 (4): 505–517

[52] Krebs-Kraft DL, Hill MN, Hillard CJ, McCarthy MM (2010) Sex difference in cell proliferation in developing rat amygdala mediated by endocannabinoids has implications for social behavior. Proceedings of

the National Academy of Sciences 107 (47): 20535–20540
[53] Laursen L (2015) Botany: The cultivation of weed. Nature neuroscience 525 (7570): S4–5. doi: 10.1038/525S4a
[54] Ligresti A, Villano R, Allara M, Ujvary I, Di Marzo V (2012) Kavalactones and the endocannabinoid system: the plant-derived yangonin is a novel CB (1) receptor ligand. Pharmacol Res 66 (2): 163–169. doi: 10.1016/j.phrs.2012.04.003
[55] Long LE, Lind J, Webster M, Weickert CS (2012) Developmental trajectory of the endocannabinoid system in human dorsolateral prefrontal cortex. BMC Neuroscience 13: 87–87. doi: 10.1186/1471–2202–13–87
[56] López HH (2010) Cannabinoid–hormone interactions in the regulation of motivational processes. Hormones and behavior 58 (1): 100–110
[57] Lu H-C, Mackie K (2016) An introduction to the endogenous cannabinoid system. Biol Psychiat 79 (7): 516–525
[58] Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ (2015) The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. Nature Rev Neurosci 16 (12): 705–718. doi: 10.1038/nrn4036
[59] Maccarrone M, Bab I, Biro T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A (2015) Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. Trends Pharmacol Sci 36 (5): 277–296. doi: 10.1016/j.tips.2015.02.008
[60] Maccarrone M, Guzman M, Mackie K, Doherty P, Harkany T (2014) Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. 2014 15 (12): 786–801. doi: 10.1038/nrn3846
[61] Mackie K (2005) Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. Cannabinoids: 299–325
[62] Malfitano AM, Basu S, Maresz K, Bifulco M, Dittel BN What we know and do not know about the cannabinoid receptor 2 (CB2). In: Seminars in immunology, 2014. vol 5. Elsevier, pp 369–379
[63] Mato S, Del Olmo E, Pazos A (2003) Ontogenetic development of cannabinoid receptor expression and signal transduction functionality in the human brain. European J Neuroscience 17 (9): 1747–1754
[64] Mato S, Pazos A (2004) Influence of age, postmortem delay and freezing storage period on cannabinoid receptor density and functionality in human brain. Neuropharmacology 46 (5): 716–726
[65] Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bronner TI (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 346 (6284): 561
[66] McEwen BS, Milner TA (2017) Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. J neuroscience research 95 (1–2): 24–39
[67] McLaughlin CR, Martin BR, Compton DR, Abood ME (1994) Cannabinoid receptors in developing rats: detection of mRNA and receptor binding. Drug Alcohol Depend 36 (1): 27–31
[68] McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG (2015) Are cannabidiol und Delta (9)-tetrahydrocannabivarin negative modulators or the endocannabinoid system? A systematic review. Br J Pharmacol 172 (3): 737.753. doi: 10.1111/bph.12944
[69] Mechoulam R, Hanus LO, Pertwee R, Howlett AC (2014) Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nature Rev Neurosci 15 (11): 757–764. doi: 10.1038/nrn3811
[70] Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE (2012) Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proc Natl Acad Sci USA 109 (40): E2657–2664. doi: 10.1073/pnas.1206820109
[71] Melis M, Pistis M (2012) Hub and switches: endocannabinoid signalling in midbrain dopamine neurons. Phil Trans R Soc B 367 (1607): 3276–3285
[72] Meyer HC, Lee FS, Gee DG (2017) The Role of the Endocannabinoid System and Genetic Variation in Adolescent Brain Development. Neuropsychopharmacology. doi: 10.1038/npp.2017.143
[73] Monshouwer K, Smit F, de Graaf R, van Os J, Vollebergh W (2005) First cannabis use: does onset shift to younger ages? Findings from 1988 to 2003 from the Dutch National School Survey on Substance Use. Addiction 100 (7): 963–970. doi: 10.1111/j.1360–0443.2005.01088.x
[74] Morales P, Hurst DP, Reggio PH (2017) Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. Prog Chem Org Nat Prod 103: 103–131. doi: 10.1007/978–3–319–45541–9_4
[75] Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabas K, Ballester Rosado CJ, Nguyen L, Monory K, Marsicano G, Di Marzo V, Hurd YL, Guillemot F, Mackie K, Lutz B, Guzman M, Lu H-C, Galve-Roperh I, Harkany T (2008) Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. Proc Natl Acad Sci USA 105 (25): 8760–8765. doi: 10.1073/pnas.0803545105
[76] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 365 (6441): 61–65
[77] Orsolini L, Papanti D, Corkery J, De Luca MA, Cadoni C, Di Chiara G, Schifano F (2017) Is there a teratogenicity risk associated with cannabis and synthetic cannabimimetics" („Spice") intake? CNS Neurol Disord Drug Targets. doi: 10.2174/1871527316666170413101257

[78] Pavlova MA (2016) Sex and gender affect the social brain: beyond simplicity. J neuroscience research

[79] Pertwee R (2012) Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 367 (1607): 3353–3363. doi: 10.1098/rstb.2011.0381

[80] Pertwee RG (2014) Elevating endocannabinoid levels: pharmacological strategies and potential therapeutic applications. Proc Nutr Soc 73 (1): 96–105. doi: 10.1017/s0029665113003649

[81] Piomelli D (2003) The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nature Rev Neurosci 4 (11): 873

[82] Richardson KA, Hester AK, McLemore GL (2016) Prenatal cannabis exposure-The „first hit" to the endocannabinoid system. Neurotoxicol Teratol 58: 5–14

[83] Russo E (2007) History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. Chemistry & biodiversity 4 (8): 1614–1648

[84] Schneider M (2008) Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. Addict Biol 13 (2): 253–263. doi: 10.1111/j.1369–1600.2008.00110.x

[85] Schneider M (2009) Cannabis use in pregnancy and early life and its consequences: animal models. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 259 (7): 383–393. doi: 10.1007/s00406–009–0026–0

[86] Schneider M (2013) Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior. Cell tissue Res 354 (1): 99–106. doi: 10.1007/s00441–013–1581–2

[87] Schneider M, Kasanetz F, Lynch DL, Friemel CM, Lassalle O, Hurst DP, Steindel F, Monory K, Schafer C, Miederer I, Leweke FM, Schreckenberger M, Lutz B, Reggio PH, Manzoni OJ, Spanagel R (2015) Enhanced Functional Activity of the Cannabinoid Type-1 Receptor Mediates Adolescent Behavior. J Neurosci 35 (41): 13975–13988. doi: 10.1523/jneurosci.1937–15.2015

[88] Schneider M, Levant B, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J, Muller CP (2017) Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. Neurosci Biobehav Rev 76 (Pt B): 336–362. doi: 10.1016/j.neurobiorev.2016.06.002

[89] Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ (2013) Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. Progress in neurobiology 106: 1–16

[90] Sierra S, Luquin N, Rico AJ, Gomez-Bautista V, Roda E, Dopeso-Reyes IG, Vazquez A, Martinez-Pinilla E, Labandeira-Garcia JL, Franco R, Lanciego JL (2015) Detection of cannabinoid receptors CB1 and CB2 within basal ganglia output neurons in macaques: changes following experimental parkinsonism. Brain structure & function 220 (5): 2721–2738. doi: 10.1007/s00429–014–0823–8

[91] Smith TH, Sim-Selley LJ, Selley DE (2010) Cannabinoid CB1 receptor-interacting proteins: novel targets for central nervous system drug discovery? Br J Pharmacol 160 (3): 454–466

[92] Solowij N, Battisti R (2008) The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. Curr Drug Abuse Rev 1 (1): 81–98

[93] Sossin WS, DesGroseillers L (2006) Intracellular trafficking of RNA in neurons. Traffic (Copenhagen, Denmark) 7 (12): 1581–1589. doi: 10.1111/j.1600–0854.2006.00500.x

[94] Stempel AV, Stumpf A, Zhang H-Y, Ozdogan T, Pannasch U, Theis A-K, Otte D-M, Wojtalla A, Racz I, Ponomarenko A, Xi Z-X, Zimmer A, Schmitz D (2016) Cannabinoid Type 2 Receptors Mediate a Cell Type-Specific Plasticity in the Hippocampus. doi: 10.1016/j.neuron.2016.03.034

[95] Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A (2008) Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures – a short review. Pharmacol Biochem Behav 90 (4): 501–511. doi: 10.1016/j.pbb.2008.05.010

[96] Swift W, Wong A, Arnold J, MdGregor I (2013) Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. PloS one 8 (7): e70052. doi: 10.1371/journal.pone.0070052. Print 2013

[97] Tortoriello G, Morris C, Alpar A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigiono D, Keimpema E, Botting CH, Reinecke K, Herdegen T, Courtney M, Hurd YL, Harkany T (2014) Miswiring the brain: Delta9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. EMBO J 33 (7): 668–685. doi: 10.1002/embj.201386035

[98] Vallee M, Vitiello S, Bellocchio L, Hebert-Chatelain E, Monlezun S, Martiin-Garcia E, Kasanetz F, Baillie GL, Panin F, Cathala A, Roullot-Lacarriere V, Fabre S, Hurst DP, Lynch DL, Shore DM, Deroche-Gamonet V, Spampinato U, Revest J-M, Maldonado R, Reggio PH, Ross RA, Marsicano G, Piazza PV (2014) Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. Science 343 (6166): 94–98. doi: 10.1126/science.1243975

[99] van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W (2015) The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. J Psychopharmacol 29 (3): 254–263. doi: 10.1177/0269881114565142

[100] van der Stelt M, Di Marzo V (2003) The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. Eur J Pharmacol 480 (1): 133–150

[101] Vinals X, Moreno E, Lanfumey L, Cordomi A, Pastor A, de La Torre R, Gasperini P, Navarro G, Howell LA, Pardo L, Lluis C, Canela EI, McCormick PJ, Maldonado

R, Robledo P (2015) Cognitive Impairment Induced by Delta9-tetrahydrocannabinol Occurs through Heteromers between Cannabinoid CB1 and Serotonin 5-HT2A Receptors. PLOS Biol 13 (7): e1002194. doi: 10.1371/journal.pbio.1002194.
[102] Wenger T, Croix D, Tramu G (1988) The effect of chronic prepubertal administration of marihuana (delta-9-tetrahydrocannabinol) on the onset of puberty and the postpubertal reproductive functions in female rats. Biology of reproduction 39 (3): 540–545
[103] Wenger T, Gerendai I, Fezza F, González S, Bisogno T, Fernandez-Ruiz J, Di Marzo V (2002) The hypothalamic levels of the endocannabinoid, anandamide, peak immediately before the onset of puberty in female rats. Life Sci 70 (12): 1407–1414
[104] Westlake T, Howlett A, Bonner T, Matsuda L, Herkenham M (1994) Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: an in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer"s brains. Neuroscience 63 (3): 637–652
[105] Wu C-S, Zhu J, Wager-Miller J, Wang S, O'Leary D, Monory K, Lutz B, Mackie K, Lu H-C (2010) Requirement of cannabinoid CB (1) receptors in cortical pyramidal neurons for appropriate development of corticothalamic and thalamocortical projections. Eur J Neurosci 32 (5): 693–706. doi: 10.1111/j.1460–9568.2010.07337.x.
[106] Zamengo L, Frison G, Bettin C, Sciarrone R (2015) Cannabis potency in the Venice area (Italy): update 2013. Drug Test Anal 7 (3): 255–258. doi: 10.1002/dta.1690
[107] Zhang HY, Gao M, Liu QR, Bi GH, Li X, Yang HJ, Gardner EL, Wu J, Xi ZX (2014) Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. Proc Natl Acad Sci USA 111 (46): E5007–5015. doi: 10.1073/pnas.1413210111
[108] Zurolo E, Iyer AM, Spliet WG, Van Rijen PC, Troost D, Gorter JA, Aronica E (2010) CB1 and CB2 cannabinoid receptor expression during development and in epileptogenic developmental pathologies. Neuroscience 170 (1): 28–41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.07.004
[109] Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H-h, Sørgård M, Di Marzo V, Julius D, Högestätt ED (1999) Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. Nature 400 (6743): 452–457

1.6.2 Literatur zu ▶ Abschn. 1.4

[110] Baumgärtner T, Kestler J (2014) Suchtmittelgebrauch, Computerspielverhalten, Internetnutzung und Glücksspielerfahrungen von Jugendlichen in Hamburg und5 kommunalen Modellregionen in Deutschland. Deskriptive Ergebnisse der SCHULBUSregional-Studie 2012 HLS/BfS Berichte SB 14-B1: Hamburg: Büro für Suchtprävention der Hamburgischen Landesstelle für Suchtfragen e. V.
[111] BZgA (2015) Der Cannabiskonsum Jugendlicher und junger Erwachsener in Deutschland 2014. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentationsbefragung und Trends. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
[112] Cao D, Srisuma S, Bronstein A, Hoyte C (2016) Characterization of edible marijuana product exposures reported to United States poison centers. J Clinical Toxicology 54: 840–846
[113] Dauber H, Specht S, Künzel J, Braun B (2016) Suchthilfe in Deutschland 2015. Jahresbericht der Deutschen Suchthilfestatistik. IFT München
[114] EMCDDA (2009) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Polydrug use: patterns and responses. Publications Office of the European Union, Luxembourg
[115] EMCDDA (2013) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Characteristics of frequent and high-risk cannabis users. Perspectives on drugs (available at emcddaeuropaeu/topics/pods/frequent-cannabis-users)
[116] EMCDDA (2015) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Treatment of cannabis-related disorders in Europe. Insight Publication 17. Publications Office of the European Union, Luxembourg
[117] EMCDDA (2016) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Europäischer Drogenbericht 2016: Trends und Entwicklungen. Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg
[118] EMCDDA (2017a) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Europäischer Drogenbericht 2017: Trends und Entwicklungen. Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg
[119] EMCDDA (2017b) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. News release council decision. http://emcdda.europa.eu/news/2017/3/council-decision-control-mdmb-chmica.
[120] ESPAD (2016) ESPAD Report 2015. Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Publications Office of the European Union, Luxembourg
[121] Fergusson D, Boden J, Horwood L (2008) The develpmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. Drug Alcohol Depend 96 (1): 165–177
[122] Gomes de Matos E, Atzendorf J, Kraus L, Piontek D (2016) Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Ergebnisse des

Epidemiologischen Suchtsurveys 2015. Sucht 62 (5): 271–281

[123] Hall W (2014) What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? Addiction 110: 19–35

[124] Hall W, Pacula R (2003) Cannabis use and dependence: public health and public policy. Cambridge University Press,

[125] Höhne B, Pabst A, Hannemann T, Kraus L (2014) Patterns of concurrent alcohol, tobacco, and cannabis use in Germany: Prevalence and correlates. Drugs: Education, Prevention & Policy 21 (2): 102–109

[126] Kraus L, Piontek D, Atzendorf J, Gomes de Matos E (2016a) Zeitliche Entwicklungen im Substanzkonsum in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Ein Rückblick auf zwei Dekaden. Sucht 62: 283–294

[127] Kraus L, Piontek D, Seitz N, Schoeppe M (2016b) Europäische Schülerstudie zu Alkohol und anderen Drogen 2015 (ESPAD): Befragungen der Schülerinnen und Schüler der 9. und 10. Klasse in Bayern. IFT-Berichte Bd. 188. IFT Institut für Therapieforschung, München

[128] Lynskey M, Heath A, Bucholz K, Slutske W, Madden P, Nelson E, NG M (2003) Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. JAMA Psychiatry 289 (4): 427–433

[129] Lynskey M, Vink J, Boomsma D (2006) Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins. Behav Genet 36 (2): 195

[130] Morral A, McCaffre D, Paddock S (2002) Reassessing the marijuana gateway effect. Addiction 97 (12): 1493–1504

[131] Thanki D, Matias J, Griffiths P, Noor A, Olszewski D, Simon R, Vicente J (2012) Prevalence of daily cannabis use in the European Union and Norway. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction Thematic Papers, Luxembourg,

[132] UNODC (2017) United Nations Office on Drugs and Crime: Market analysis of plant-based drugs: Opiates, cocaine, cannabis. United Nations publication, Vienna

[133] Wagner F, Anthony J (2002) Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. Am J Epidemiology 155 (10): 918–925

[134] Werse B, Kamphausen G, Egger D, Sarvari L, Müller D (2015) MoSyD Jahresbericht 2014. Drogentrends in Frankfurt am Main. Centre for Drug Research, Frankfurt a. M.

1.6.3 Literatur zu ▸ Abschn. 1.5

[135] Arzneimitteltelegramm (2017). Nabilon (Canemes) 48: 42–43

[136] BFARM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Zulassungsverfahren. http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsverfahren/_node.html

[137] Grotenhermen F, Häßermann K (2007) Cannabis. Verordnungshilfe für für Ärzte. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

[138] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KV) (2017) Cannabis als Kassenleistung. Information über die praktische Umsetzung. https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/cannabis.pdf

[139] Lander N, Ben-Zvi Z, Mechoulam R, Martin B, Nordqvist M, Agurell S (1976) Total synthesis of cannabidiol and delta1-tetrahydrocannabinol metabolites. J Chem Soc Perkin 1: 8–16

[140] Mechoulam R, Gaoni Y (1965) A total synthesis of DL-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. J Am Chem Soc 20: 3273–3275

[141] MFG (2017) Ministerium für Gesundheit: Gesetz „Cannabis als Medizin in Kraft getreten" 10.03.2017. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2017/maerz/cannabis-als-medizin-inkrafttreten.html

[142] Müller-Wahl K, Grotenhermen F (2017) Medizinisches Cannabis: Die wichtigsten Änderungen. Dtsch Ärztebl 114: A352–356

Methode des systematischen Reviews

Eva Hoch, Miriam Schneider, Johannes Kabisch, Rupert von Keller, Michael Höfler, Chris Maria Friemel

E. Hoch, C. M. Friemel, M. Schneider (Hrsg.), *Cannabis: Potenzial und Risiko*
https://doi.org/10.1007/978-3-662-57291-7_2

2.1 Ziel der Arbeit

Eva Hoch, Chris Maria Friemel**

Diese Arbeit stellt eine Fortsetzung der bisher erarbeiteten Cannabisexpertisen (Kleiber und Kovar 1997; Petersen und Thomasius 2007) dar, die im Auftrag des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit den aktuellen, wissenschaftlichen Stand zu den gesundheitlichen Folgen des Cannabiskonsums zusammenfassen. Da sich in den letzten 10 Jahren nicht nur Konsumformen von Cannabis verändert haben, sondern auch neue synthetische Cannabinoide auf dem Drogenmarkt erschienen sind, deren Konsum durch die Vermarktung als legale Alternative zu Cannabis epidemiologisch relevante Ausmaße verzeichnete, wurde die Bewertung der gesundheitlichen Auswirkungen von synthetischen Cannabinoiden in dieser Arbeit neu aufgenommen. Ein weiteres Novum dieser Expertise ist die zusätzliche wissenschaftliche Bewertung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinisch genutzten Cannabinoiden für verschiedenste klinische Indikationsbereiche.

Das Ziel dieser Arbeit ist die unvoreingenommene, objektive und wissenschaftliche Bewertung der Risiken und Potenziale von Cannabis und medizinischen Cannabinoide anhand der besten verfügbaren Evidenz und unter Verwendung einer transparenten und strikten Methodik, die sich an den höchsten, internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin orientiert. Durch systematische Literaturrecherchen, standardisierte Bewertungs- und Analyseinstrumente sowie strukturierte Ergebnisdarstellungen und -bewertungen wurde nicht nur das Biasrisiko in allen Analyseschritten minimiert, sondern ermöglicht auch dem Leser und der Leserin eine vollständige Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse – von den Rohwerten bis zur Schlussfolgerung.

Ein wissenschaftliches und medizinisches Expertenkomitee, in dem die Fachexpertise der Grundlagenforschung des endocannabinoiden Systems ebenso repräsentiert ist wie die psychiatrische, internistische oder immunologische, diente dieser Arbeit in beratender und gutachtender Form, sodass jedes Kapitel vor Fertigstellung einer inhaltlichen Validierung durch Fachexperten unterzogen wurde. Die Erkenntnisse dieser Expertise können von einem breiten Fachpublikum, bestehend aus medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Ärzten, Psychologen, Pädagogen, Sozialwissenschaftlern, Sozialarbeitern, Rechtswissenschaftlern, Gesundheits- und Regierungsbehörden sowie der interessierten Öffentlichkeit als Informationsquelle genutzt und als Entscheidungsgrundlage herangezogen werden. Es wurde mit sehr viel Sorgfalt und Engagement an der Erstellung dieses Kompendiums gearbeitet, um die hohe wissenschaftliche Qualität der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zu gewährleisten.

2.2 Konzeption und Reviewprozess

Eva Hoch, Chris Maria Friemel***

Die Arbeit ist aus 2 systematischen Reviews aufgebaut, die zum einen die Risiken von Cannabis im Freizeitkonsum und zum anderen die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinisch verwendeten Cannabinoiden analysieren und wissenschaftlich bewerten. Beide Übersichtsstudien wurden a priori geplant, registriert und strukturiert durchgeführt.

Die Methodik dieser Expertise wurde entsprechend dem Manual für systematische Literaturrecherche des Deutschen Cochrane-Zentrums, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, des Instituts für Medizinisches Wissensmanagement und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (2013) angewendet.

Die Cochrane-Standards zur Erstellung systematischer Reviews (Higgins und Green 2011) wurden festgelegt und angewandt. Aufgrund der Fülle an Themen, die unsere Übersichtsarbeit durch die Vorgaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) abdecken musste, und der zeitlichen Restriktion des Projektes, setzten wir eine

* * Geteilte Erstautorenschaft.

** * Geteilte Erstautorenschaft.

„Top-down"-Analysetechnik bei der systematischen Literaturrecherche ein, wodurch primär die aggregierte Evidenz (systematische Reviews, Metaanalysen) in jedem Themengebiet genutzt wurde (► Abschn. 2.2.1). Reichte diese nicht aus, um die jeweilige a priori definierte, klinische Fragestellung zu beantworten, wurden zusätzliche De-novo-Recherchen unter Einschluss von Einzelstudientypen durchgeführt.

Eine standardisierte, methodische und evidenzbasierte Bewertung aller eingeschlossenen Arbeiten ermöglichte eine gewichtete Datensynthese und -interpretation. Bei der Erstellung und Finalisierung eines jeden Kapitels wirkte ein Expertenkomitee aus Fachvertretern des jeweiligen Bereiches mit, das sowohl die Datenlage, die Schlussfolgerungen als auch das Kapitel in seiner Gänze inhaltlich und methodisch begutachtete.

2.2.1 Fragestellung und Studientypen

Um eine möglichst unvoreingenommene und repräsentative Darstellung der internationalen, wissenschaftlichen Datenlage zum Thema Cannabis zu erhalten, wurde eine systematische Literaturrecherche mit den globalen Schlagworten „Cannabis" und „Marihuana" durchgeführt. Es wurde breit recherchiert, um alle relevanten Übersichtsarbeiten zu diesem Thema zu identifizieren. Der immensen Anzahl an systematischen Reviews, Metaanalysen, Einzelstudien und Berichten geschuldet, entschieden wir uns für einen „Top-down"-Analyseansatz, bei dem vorrangig auf die aggregierte Evidenz, d. h. die systematischen Reviews und Metaanalysen, aufgrund der höheren Evidenz zurückgegriffen wird.

Alle relevanten systematischen Übersichtsarbeiten wurden thematisch gruppiert, woraus sich die Kapitelstruktur ergab. Diese Kapitelstruktur wurde mit allen beteiligten Experten abgestimmt. Fehlende Themen wurden ergänzt.

Für jedes Kapitel/Thema wurde a priori eine oder mehrere Frage(n) formuliert, anhand deren Beantwortung die jeweilige Thematik optimal und repräsentativ dargestellt werden konnte. Die Fragestellung wurde für den Themenbereich der medizinischen Cannabinoide im PICO-Design (s. Übersicht; Sackett et al. 2000) formuliert.

PICO-Design
- „Patient"
- „Intervention"
- „Kontrollbedingung"
- „Outcome"

Für den Themenbereich des Freizeitkonsums erlaubte die Datenstruktur keine Fragestellung im PICO-Design. Aber alle Aspekte des PICO-Designs wurden, wo es möglich war, sowohl bei der Recherche, der Datendarstellung als auch bei der Beantwortung der Frage berücksichtigt. Reichte die Datenlage der Arbeiten aus oben genannter Literaturrecherchen nicht zur Beantwortung der Frage(n) aus, so wurde eine zusätzliche themenspezifische, systematische De-novo-Literaturrecherche auf Einzelstudienbasis durchgeführt. Hierbei wurde der „Top-down"-Analyseansatz angewendet, indem Studien mit höherem Evidenzgrad – entsprechend der Einteilung nach den „Levels of Evidence" des „Oxford Centre of Evidence-based Medicine" (OCEBM 2011; s. ► Anhang A6) – vorrangig berücksichtigt wurden.

Die Studientypen, die die Folgen von freizeitmäßigem Cannabiskonsum untersuchten, unterschieden sich naturgemäß von denen im medizinischen Anwendungsteil. Um für die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinisch verwendeten Cannabinoiden bestmöglich einschätzen zu können, wählten wir den Studientypus der randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien.

Um Risiken und Veränderungen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum zu Rauschzwecken zu untersuchen, wurden hauptsächlich Studien mit observationalen Studiendesigns (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallberichte) analysiert und ausgewertet. Lediglich Untersuchungen zu akuten Cannabiseffekten verwendeten interventionelle, nichtrandomisierte Studiendesigns, welche ebenso von uns berücksichtigt wurden. Eine Übersicht über verschiedene Studientypen, nach denen in dieser Expertise entweder direkt gesucht wurde

Tab. 2.1 Verschiedene Studientypen mit kurzer Beschreibung

Studientyp	Beschreibung
Systematisches Review	Sekundärforschung; Übersichtsarbeit mit expliziter und dokumentierter Methodik der Literatursuche/-auswahl und -bewertung; qualitative Datenanalyse
Metaanalyse	Sekundärforschung; Übersichtsarbeit mit expliziter und dokumentierter Methodik der Literatursuche/-auswahl und -bewertung; quantitative Datenanalyse
Prospektive Kohortenstudie	Longitudinale Untersuchung einer Kohorte mit intraindividuellen Verlaufs- und Entwicklungsdaten; Studienbeginn liegt zeitlich vor dem Eintreten des interessierenden Ereignisses
Prospektive Zwillingsstudie	Longitudinale Untersuchung von Zwillingspaaren mit intraindividuellen Verlaufs- und Entwicklungsdaten; Studienbeginn liegt zeitlich vor dem Eintreten des interessierenden Ereignisses
Retrospektive Longitudinalstudie	Verlaufsstudie; interessierendes Ereignis zu Studienbeginn bereits eingetreten; rückblickend werden Risikofaktoren gesucht
Querschnitt-Kohortenstudie	Untersuchung der Merkmalsausprägung einer Kohorte zu einem bestimmten Zeitpunkt
Randomisiert-kontrollierte Studie	Interventionsstudie mit zufälliger Zuteilung der Probanden auf Interventions- und Kontrollbedingungen und Dokumentation des Auftretens definierter Endpunkte in den Gruppen
Fall-Kontroll-Studie	Vergleichsuntersuchung zwischen Personen, die die zu untersuchende Bedingung erfüllen (Fall) und nicht erfüllen (Kontrolle), in Bezug auf das Vorhandensein von Expositionsfaktoren; retrospektive Beobachtungsstudie
Haushaltsbefragung (epidemiologische Erhebung)	Epidemiologische Untersuchung einer repräsentativen, großen Stichprobe zur Abschätzung von Merkmalsausprägungen in der Gesamtpopulation
Fallserien	Darstellung mehrerer vergleichbarer Krankheitsgeschichten
Einzelfallbericht	Darstellung einer einzelnen Krankheitsgeschichte
Kontrollierte Administrationsstudie	Studie, in der Substanzen unter kontrollierten (Labor-)Bedingungen verabreicht werden und deren Effekte umfassend erfasst werden
Fragebogenstudie	Erhebung multipler Parameter mittels Fragebögen zur Charakterisierung einer Stichprobe

oder die in gefundenen systematischen Reviews und Metaanalysen inkludiert waren, findet sich in Tab. 2.1.

2.2.2 Studienprotokoll und -registrierung

Für die Expertise wurde zu Beginn der Tätigkeiten je ein Studienprotokoll (s. ► Anhang A2) für die Recherche zum Freizeitgebrauch und zum medizinischen Gebrauch von Cannabis verfasst, das den Anforderungen der britischen Projektdatenbank für systematische Reviews PROSPERO entsprach. Es beinhaltete

- eine detaillierte Nennung der Mitglieder des Studienteams,
- eine Erläuterung der Inhalte sowie des Aufgaben- und Zeitplanes der Expertise,
- Darstellung aller Review-Methoden (Themenbereich, Fragestellungen nach PICO, Spezifikationen, Ein- und Ausschlusskriterien, Datenbanken, Suchstrings, Studientypen, primäre und sekundäre Ergebnisvariablen,

Datenextraktion, Risk-of-Bias-Analyse, Strategien der Datenanalyse) sowie
- allgemeine Informationen zum Review (Sprache, Disseminationsstrategie etc.).

Es wurden beide Studienprotokolle bei PROSPERO eingereicht und von den Mitarbeitern der Datenbank geprüft und zur Publikation auf der Homepage akzeptiert.

Studienregistrierung

- http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID = CRD42016053592
- http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID = CRD42016033249

2.2.3 Review-Team

Die wissenschaftlichen Leiterinnen Frau PD Dr. Hoch (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München) und Frau PD Dr. Schneider (Psychologische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg) übernahmen die gesamte inhaltliche und methodische Konzeption sowie Organisation des Review-Prozesses, inklusive Arbeits- und Zeitplanung sowie Kommunikation mit allen Beteiligten. Die Durchführung, Bewertung und Aufbereitung von Literaturrecherchen sowie die abschließende Erstellung der Kapiteltexte erfolgte durch die gesamte Forschungsgruppe, der, neben den Projektleiterinnen, die wissenschaftlichen Mitarbeiter Frau Dr. Friemel (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg) und Herr Dr. von Keller (Ludwig-Maximilians-Universität München) angehörten. Die Projektgruppe wurde von einer studentischen Hilfskraft BA Johannes Kabisch (Fresenius Hochschule München) und den 4 Doktorandinnen und Doktoranden der Humanmedizin Frau Katrin Schacherbauer, Frau Sophia Schmieder, Herr Dominik Niemann und Frau Luise Jakob unterstützt (Ludwig-Maximilians-Universität München). Mit Orientierung an den Inhalten, Zielen und Fragestellungen der Expertise wurde durch die Projektgruppe eine Gruppe ausgewiesener Experten zusammengestellt (◘ Tab. 2.2).

Diese Experten beteiligten sich entweder beim Auswerten und Interpretieren der gefundenen Studien und dem Verfassen der Texte als Autoren, sie standen beratend für fachliche Fragen zur Verfügung, oder sie begutachteten die entstandenen Ausarbeitungen als Reviewer. Alle Experten wurden kontaktiert, um die Inhalte und thematische Spannweite festzulegen, klinische Fragen zu formulieren und zu konsentieren. Sie wurden ebenfalls hinzugezogen, um Recherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zu überprüfen und gegebenenfalls fehlende Artikel und Forschungsarbeiten aus eigenen Beständen zu ergänzen. In Konfliktfällen, z. B. bei der Abschätzung der methodischen Qualität und Vergabe der Evidenzgrade und der Konfidenz, wurden ebenfalls die Wissenschaftler je nach Kompetenzbereich hinzugezogen.

Alle Experten mussten zu Beginn der Forschungsarbeit ihre Interessen gemäß den Richtlinien der AWMF deklarieren, um mögliche Interessenkonflikte transparent zu machen und zu vermeiden (► Abschn. 2.6). Eine Erklärung der Interessenkonflikte liegt auch von allen Mitgliedern der Projektgruppe vor (► Anhang A3), womit der Verhaltenskodex der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) (www.awmf.org) und der Cochrane-Gesellschaft (Higgins und Green 2011) adaptiert und erfüllt wurde.

Um eine korrekte und hohe methodische Qualität in der Bearbeitung der Expertise zu garantieren, erfolgte zu Projektbeginn eine umfassende methodische Schulung aller beteiligten Projektmitglieder. Zusätzlich fanden bedarfsorientierte Zusatzschulungen im weiteren Projektverlauf statt. Nach Abschluss des strukturierten Reviewprozesses wurde eine redaktionelle Endüberarbeitung durch ein Redaktionsteam durchgeführt. Dieser Gruppe gehörten an: Frau PD Dr. Eva Hoch, Frau Dr. Chris Maria Friemel, Frau PD Dr. Miriam Schneider, Frau Angela Heimann und Frau Ingrid Weber.

Tab. 2.2 Die Expertengruppe dieser Studie

Expertin/Experte	Affiliation
Adorjan, Kristina	Klinikum der Universität München
Alferink, Judith	Universitätsklinikum Münster
Bonnet, Udo	Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel
Copeland, Jan	University of New South Wales, Sydney
Falkai, Peter	Klinikum der Universität München
Ferri, Marica	European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, Lissabon
Fowler, Christopher	University of Umeå
Hasan, Alkomiet	Klinikum der Universität München
Häuser, Winfried	Universitätsklinikum Saarbrücken
Hermann, Derik	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim
Hinz, Burkhard	Universität Rostock
Höfler, Michael	Universität Dresden
Kambeitz, Joseph	Klinikum der Universität München
Koethe, Dagmar	Brain and Mind Centre, The University of Sydney
Kraus, Ludwig	Institut für Therapieforschung, München
Leweke, Markus	Brain and Mind Centre, The University of Sydney
Lutz, Beat	Universität Mainz
Paul, Liane	Ludwig-Maximilians-Universität München
Petzke, Frank	Universität Göttingen
Pfeiffer-Gerschel, Tim	Institut für Therapieforschung, München
Pogarell, Oliver	Klinikum der Universität München
Preuß, Ulrich W.	Universität Halle
Radbruch, Lukas	Universitätsklinikum Bonn
Sarubin, Nina	Fresenius Hochschule München
Schaefer, Michael	Charité Berlin
Simon, Roland	Institut für Therapieforschung, München
Storr, Martin	Zentrum für Endoskopie, Starnberg

2.2.4 Zeitlicher Ablauf des Reviewprozesses

Oktober 2015

Zu Beginn des Projekts wurde ein Arbeits- und Zeitplan erstellt (◘ Abb. 2.1). Entsprechend der Empfehlungen des BMG wurden zu Beginn der Bearbeitungsphase noch weitere Cannabinoidexperten als Kollaborationspartner gewonnen, u. a. von der Deutschen Schmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin. Alle Experten unterzeichneten einen Kooperationsvertrag und deklarierten ihre möglichen Interessenkonflikte (▶ Abschn. 2.6). Es wurde das wissenschaftliche Personal ausgewählt (2 wissenschaftliche Mitarbeiter, 1 studentische Hilfskraft) und eingestellt.

November 2015

Es erfolgte die finale Festlegung der methodischen Vorgehensweise. Alle methodischen Details für die Durchführung der systematischen Literaturrecherche, -bewertung und -interpretation wurden präzisiert. Eine Methodenschulung für die wissenschaftlichen Mitarbeiter wurde vorbereitet. Am 29. November 2015 fand eine ganztätige Schulung an der LMU in München statt. Folgende Inhalte wurden behandelt:

- Einführung in das eCB-System,
- Einführung in die Risiken und Nebenwirkungen des Freizeitgebrauchs von Cannabisprodukten,
- Überblick über Zeitplan,
- Ziele und Teilziele des Projekts,
- Methode der Durchführung systematischer Literaturrecherchen,
- Auswahl geeigneter Literaturdatenbanken,
- Typologie von Studiendesigns,

Arbeits- und Zeitplan des Projekts

Arbeiten	2015	2016				2017
	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1
Vorbereitungsphase						
Duchführungsphase						
Auswertungsphase						
Begutachtung						

Start: 01.10.15

M 1

M 2

M 3

M 4

Legende

Meilenstein 1 (M1): Klinische Fragen formuliert, Suchstrings gebildet, Einschlusskriterien und Limitationen der Recherche festgelegt, Datenbanken ausgewählt, Checklisten / Evidenztabellen / Rechercheprotokolle erstellt, Methodentraining vorbereitet, Pilottestung der Suchstrings abgeschlossen, erste Suchläufe durchgeführt
Meilenstein 2 (M2): Methodentraining durchgeführt, Suchläufe abgeschlossen, Screening / Auswahl / Analyse / Bewertung / Datenextraktion der Studien durchgeführt, Evidenztabellen erstellt
Meilenstein 3 (M3): Evidenztabellen erstellt, Ergebnisinterpretation der Einzelstudien / Synopsis der gesichteten Evidenz / Beantwortung der Klinischen Fragen / Erstellung der Risiko-Nutzen-Profile, Abgleich des Kenntnisstands mit den älteren Expertisen abgeschlossen, Texte verfasst
Meilenstein 4 (M4): Expertise fertiggestellt, Begutachtung durch beteiligten Experte abgeschlossen, Abschlussbericht an das Ministerium

◘ **Abb. 2.1** Arbeits- und Zeitplan

- methodische Bewertung von Studien („risk of bias"),
- Vergabe von Evidenzgraden (Oxford Centre of Evidence-based Medicine),
- Erstellen von Evidenztabellen (NICE),
- Auswertung und Synthese der Studien
- Erstellung von wissenschaftlichen Texten für die Expertise,
- organisatorische Planung und Aufgabenverteilung.

Dezember 2015

Die Kapitelstruktur wurde festgelegt und entsprechende Experten thematisch zugeteilt. In enger Absprache mit dem Expertenteam konnten die Detailaufstellung der geplanten Inhalte/Kapitel der Expertise finalisiert werden. Die einzelnen Experten hatten sich bereits einem oder mehreren Unterthemen zugeordnet und wurden jeweils nach Beendigung eines Kapitels als Gutachter oder Mitautoren herangezogen.

Die Grundstruktur gliedert sich in

- eine detaillierte Einleitung zum endocannabinoiden System, zur Epidemiologie des Cannabisgebrauchs und existierenden Cannabisarzneimitteln und ihren Verordnungsmöglichkeiten,
- die verwendete Methodik,
- die Präsentation der Rechercheergebnisse bezüglich der Effekte von Cannabis im Freizeitgebrauch,
- die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischem Cannabis,
- die Selbstmedikation mit Cannabinoiden (im Sinne einer nichtärztlichen Anwendung).

Januar 2016

Die Infrastruktur für die Literaturrecherche wurde aufgebaut: Es wurden die internationalen Literaturdatenbanken festgelegt, das Literaturverwaltungssystem EndNote installiert sowie eine „Cloud" für den Datenaustausch zwischen den beiden Projektstandorten München und Mannheim eingerichtet.

Planung und Pilottestung der Literaturrecherche

Es wurde eine zentrale, übergeordnete klinische Fragestellung für das Themengebiet A (Risiken des nichtmedizinischen Cannabisgebrauch) und für das Themengebiet B (Cannabis als Medizin) formuliert und in Suchbegriffe, sogenannte Medical Subject Headings (MeSH-Terms) (https://www.nlm.nih.gov/mesh/) verschlagwortet (▶ Abschn. 2.2.3). Es wurden Suchstrings gebildet und je nach Datenbank modifiziert. Ein erster Recherchedurchlauf in unterschiedlichen Literaturdatenbanken wurde durchgeführt (Recherchezeitraum: letzte 10 Jahre). Die Ergebnisse führten zu einer Modifikation und Optimierung der Schlagworte und Suchstrings.

Trial-Registration

Die Studie wurde bei der internationalen Projektdatenbank für systematische Reviews und Metaanalysen PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) der University of York (UK) registriert (▶ Abschn. 2.2.2).

Februar 2016 bis Mai 2017

Es erfolgte die Durchführung der systematischen Literaturrecherchen (detaillierte Beschreibung s. unten). Die Volltexte der relevanten Veröffentlichungen wurden über die genannten Datenbanken, die Online-Plattform Research-Gate, E-Mailkontakt mit den Autoren sowie durch Anfrage an die Kollaborationspartner akquiriert. Alle Arbeiten wurden methodisch bewertet. Bei entsprechend hoher Qualität und inhaltlicher Übereinstimmung wurde eine Datenanalyse und -extraktion mit Erstellen von Evidenztabellen, Flow-Charts, Checklisten durchgeführt. Es erfolgte eine Beantwortung der klinischen Fragen durch Synopsis und Interpretation der gefundenen Effekte, Darstellung von nicht gefundenen Effekten sowie dem Aufdecken von Widersprüchen oder Lücken in der Literatur.

Die Befunde wurden mit der vorangegangenen Expertise von Petersen und Thomasius (2007) abgeglichen. Alle fertiggestellten Kapitel werden zusammen mit den Evidenztabellen den Kollaborationspartnern zur Überprüfung vorgelegt. Die

Rückmeldungen der Wissenschaftler flossen direkt in die Texte ein.

Juni 2017 bis September 2017

Alle Arbeiten des Reviews wurden abgeschlossen. Die wissenschaftlichen Texte wurden redaktionell bearbeitet und zur Publikation vorbereitet. Eine 8-seitige Kurzversion der Expertise sowie ein ausführlicher Abschlussbericht für das Bundesministerium für Gesundheit wurden erstellt.

2.3 Systematische Literaturrecherche

Eva Hoch, Chris Maria Friemel****

Um alle relevanten publizierten Studien zu identifizieren, die die Auswirkungen von Cannabis und Cannabinoiden beim Menschen im letzten Jahrzehnt untersuchten, wurden für diese Arbeit umfassende systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Bei den Recherchen orientierten wir uns an den internationalen methodischen Standards für systematische Literaturrecherchen der Cochrane Collaboration (Higgins und Green 2011). Die Suchergebnisse einer systematischen Literatursuche mit den globalen Oberbegriffen „Cannabis“ und „Marihuana“ bildete den Grundstock der Literatur in jedem Kapitel (► Abschn. 2.3.4). Aus Gründen der zeitlichen und finanziellen Restriktion des CaPRis-Projektes sowie der immensen Studienlage wurde in dieser globalen Recherche primär die aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen berücksichtigt.

Mindestens 2 Reviewer bewerteten die Eignung der Arbeiten anhand der Abstracts und ordneten diese nach ihrem Inhalt. Wenn die klinischen Fragestellungen noch nicht aus den inkludierten Reviews beantwortet werden konnten, wurden für manche Themengebiete/Kapitel spezifische, systematische Zusatzrecherchen durchgeführt. Gemäß des „Top-down“-Ansatzes wurden dabei Einzelstudien mit dem nächst niedrigeren Evidenzgrad berücksichtigt, wobei sich die Studientypen der Arbeiten zu den Auswirkungen von Cannabis im Freizeitkonsum (z. B. Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien oder Fallbeschreibungen) von denen im medizinischen Teil unterschieden (randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien, RCT).

Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden beim medizinischen Einsatz für unterschiedliche Indikationen lag dieser Expertise ein sehr gutes systematisches und aktuelles Review mit Metaanalyse vor (Whiting et al. 2015), dessen methodischer Ansatz sehr ähnlich zu dem hier gewählten war und das eine äußerst umfassende Literaturrecherche zu veröffentlichten und unveröffentlichten Arbeiten bis zum Jahr 2014 durchführte. Deshalb wurde von uns eine Aktualisierungsrecherche mit den Suchstrings von Whiting et al. (2015) durchgeführt, um neuere RCTs und systematischen Reviews, die seit 2014 publiziert wurden, zu identifizieren (► Abschn. 2.3.4). Es wurden acht weitere update- bzw. de-novo-Recherchen durchgeführt (► Abschn. 2.3.4).

2.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

A priori festgelegte Kriterien zur Studienselektion umfassten formale und inhaltliche Aspekte der Arbeiten und unterschieden sich für den Bereich des Freizeitkonsums von Cannabis und dem medizinischen Einsatz von Cannabinoiden.

Einschlusskriterien

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, die anhand einer klar definierten Frage qualitative oder quantitative Vergleichsdaten zu den Auswirkungen von freizeitmäßig konsumiertem Cannabis oder der medizinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden lieferten. Diese Arbeiten inkludierten z. T. unterschiedliche Studientypen. Für den medizinischen Nutzen von Cannabinoiden wurde zusätzlich nach RCTs recherchiert. Für die Untersuchung der Selbstmedikation mit Cannabis wurden alle Studientypen zugelassen. Es wurden nur publizierte Arbeiten berücksichtigt, die in der letzten Dekade (2005–2016/17) veröffentlicht wurden und die Untersuchungen an Menschen durchführten, in denen

[***] * Geteilte Erstautorenschaft.

hauptsächlich die Wirkung oder die Auswirkungen von Cannabis und Cannabinoiden studiert wurden. Die eingeschlossenen Studien mussten in englischer oder deutscher Sprache verfasst sein.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden narrative Übersichtsarbeiten, die keine systematische Literaturanalyse vorgenommen oder dokumentiert hatten, systematische Reviews ohne hinreichende methodische Dokumentation bzw. Qualität, Studien, die primär andere Substanzen als Cannabis/Cannabinoide untersuchten, Tier- und Genetikstudien sowie sowie Expertenmeinungen und Positionspapiere.

2.3.2 Datenbanken

Um alle relevanten, international publizierten Studien zu erfassen, ist eine Kombination mehrerer Datenbanken notwendig, da es keine Plattform gibt, auf der alle Publikationen zuverlässig und vollständig erfasst sind (Kelly und St Pierre-Hansen 2008). Die systematische Literaturrecherche wurde deshalb in den Datenbanken PubMed, Embase, Medline und PsycINFO durchgeführt.

- *PsycINFO* ist die Datenbank der „American Psychological Association" und beinhaltet Literatur über die Psychologie und verwandte Disziplinen wie Medizin, Psychiatrie, Bildung, Soziale Arbeit, Recht und Kriminologie. Die Datenbank indiziert über 2.450 Zeitschriftentitel (Chapman 2009).
- *Medline* ist die Zeitschriftendatenbank der „National Library of Medicine" und enthält mehr als 5.600 wissenschaftliche Zeitschriften, die auf der ganzen Welt veröffentlicht werden. Die Datenbank ist eine Teilmenge von *PubMed*, hebt sich jedoch durch einen umfassenderen Journalauswahlprozess von dieser ab und sollte deshalb separat recherchiert werden (U.S. National Library of Medicine 2017).
- *PubMed* ist die kostenlose und öffentliche Benutzeroberfläche für *Medline* und bietet Zugriff auf über 14 Millionen Publikationen der Medizin und verwandter Forschungsgebiete (U.S. National Library of Medicine 2017).
- *Embase* ist eine biomedizinische und pharmakologische Datenbank. Ihr Inhalt ähnelt dem von *PubMed*, wobei Embase seinen Fokus auf den europäischen Raum legt und 1.800 zusätzliche Zeitschriften indiziert, die nicht in *PubMed* inkludiert sind (Chapman 2009).

Nach Kelly und St Pierre-Hansen (2008) kann davon ausgegangen werden, dass eine Kombination dieser Datenbanken die internationale Studienlage gut und möglichst vollständig erfasst.

Weitere relevante Arbeiten wurden durch die Handsuche gefunden. Hierbei wurden relevante Arbeiten entweder durch das Durchsuchen der Literaturlisten von vorliegenden Publikationen identifiziert, beiläufig bei De-novo-Recherchen gefunden oder durch Mitglieder des Studien- und Expertenteams vorgeschlagen. Zusätzlich wurde die Cochrane Library (www.cochranelibrary.com), die 6 Datenbanken und mehr als 10.000 systematische Reviews zu medizinischen und gesundheitsrelevanten Themen umfasst, nach thematisch passenden Übersichtsarbeiten durchsucht.

2.3.3 Suchstrings und Protokollierungen

Ausgehend von der vorformulierten klinischen Frage wurden Suchbegriffe abgeleitet und formuliert, die sich an den medizinischen MeSH-Schlagworten („Medical subject headings", U.S. National Library of Medicine 2017) orientierten (▶ Abschn. 2.2.4). Die Suchstrings wurden pilotgetestet, bevor sie finalisiert und in den unterschiedlichen Datenbanken angepasst wurden. Um die Transparenz und Replizierbarkeit der Arbeit zu gewährleisten, wurde der gesamte Rechercheprozess in vorab angelegten Rechercheprotokollen nach PRISMA (Moher et al. 2009) dokumentiert und sämtliche Referenzen der Literatursuchläufe in EndNote™-Datenbanken (EndNote X8, Clarivate Analytics) archiviert.

Rechercheprotokolle

Die Rechercheprotokolle aller durchgeführten und berichteten systematischen Literatursuchläufe sind im Folgenden gelistet.

Rechercheprotokoll 1

Thema
Globalrecherche Cannabis/Marihuana (■ Tab. 2.3).

Suchzeitraum
2006–2016.

Datum der Recherche
Februar 2016.

Methodiker
JK.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, systematisches Review, Metaanalyse.

■ **Tab. 2.3** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Globalrecherche Cannabis/Marihuana

Suchbegriffe		
1	Cannabis OR cannabinoid* OR hemp OR hanf (ti, ab)	
2	Mariuana OR Marihuana OR Marijuana (ti, ab)	
3	1 OR 2	
Treffer	Pubmed	133
	Embase	100
	Medline	123
	PsycInfo	113

Rechercheprotokoll 2

Thema
Kognition und Intelligenz (■ Tab. 2.4).

Suchzeitraum
2005–2016.

Datum der Recherche
10.05.2016.

Methodiker
CMF.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, Longitudinalstudien.

■ **Tab. 2.4** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Kognition/Intelligenz und Cannabiskonsum

Suchbegriffe		
1	cannabis OR cannabinoid* OR marijuana OR marihuana OR hemp (all fields)	
2	intelligence OR Intelligenz OR IQ (all fields)	
3	Longitudinal OR prospective	
4	1 AND 2 AND 3 AND (2005-2016)	
Treffer	Pubmed	87
	Embase	49
	PsycInfo	28

Rechercheprotokoll 3

Thema
Körperliche Folgen (▣ Tab. 2.5).

Suchzeitraum
2005–2016.

Datum der Recherche
13.05.2016.

Methodiker
CMF.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, systematisches Review, Metaanalyse.

▣ **Tab. 2.5** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema körperliche Erkrankungen und Cannabiskonsum

Suchbegriffe		
1	cannabis OR cannabinoid* OR marijuana OR marihuana OR hemp (all fields)	
2	health OR physiologic* OR morbid* (all fields)	
3	systematic* review*	
4	1 AND 2 AND 3 AND (2005-2016)	
Treffer	Pubmed	160
	Embase	339
	PsycInfo	76

Rechercheprotokoll 4

Thema
Update zu Angststörung (nach Kedzior und Laeber 2014) (▣ Tab. 2.6).

Suchzeitraum
2013–2016.

Datum der Recherche
09.08.2016.

Methodiker
JK.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, gemäß Suchstring von Kezidor und Laeber (2014).

▣ **Tab. 2.6** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Update Angststörung und Cannabis

Suchbegriffe		
1	Cannabis OR Marijuana OR Marihuana (su, ti)	
2	affective disorder OR anxiety disorder OR anxiety (su, ti)	
3	prospective cohort OR cross-sectional (all fields)	
4	mouse OR mice OR rat OR rats (all fields)	
5	1 AND 2 AND 3 NOT 4	
Treffer	Pubmed	0
	Embase	37
	Medline	7
	PsycInfo	3

Rechercheprotokoll 5

Thema
Update zu Depression (nach Lev-Ran et al. 2014) (■ Tab. 2.7).

Suchzeitraum
2013–2016.

Datum der Recherche
22.08.2016.

Methodiker
JK.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, gemäß Suchstring von Lev-Ran et al. (2014).

■ **Tab. 2.7** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Update Depression und Cannabiskonsum

Suchbegriffe		
1	Cannabis OR Marijuana OR Marihuana (all fields)	
2	depression OR depressed OR depressive disorder (all fields)	
3	mood disorder OR affective disorder OR dysthymia	
4	1 AND 2 OR 3	
Treffer	Pubmed	0
	Embase	35
	Medline	19
	PsycInfo	70

Rechercheprotokoll 6

Thema
Update zu Bipolare Störung (nach Gibbs et al. 2015) (■ Tab. 2.8).

Suchzeitraum
2015–2016.

Datum der Recherche
05.09.2016.

Methodiker
JK.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, gemäß Suchstring von Gibbs et al. (2015).

■ **Tab. 2.8** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Update bipolare Störung und zu Cannabiskonsum

Suchbegriffe		
1	cannabis OR marijuana OR delta-9-tetrahydrocannabinal OR cannabinoids OR cannabidiol OR cannabinol OR tetrahydrocannabivarin (all fields)	
2	bipolar disorder OR manic depressive disorder OR mania OR hypomania OR manic depression OR bipolar spectrum (all fields)	
3	onset OR trigger OR induce,* course (all fields)	
4	1 AND 2 AND 3	
Treffer	Pubmed	0
	Embase	14
	Medline	18
	PsycInfo	7

Rechercheprotokoll 7

Thema

Synthetische Cannabinoide (◘ Tab. 2.9).

Suchzeitraum

2005–2016.

Datum der Recherche

04.02.2016.

Methodiker

CMF, RK.

Literaturdatenbanken

Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo.

Limitationen

englisch, deutsch, human, systematisches Review, Metaanalyse.

◘ **Tab. 2.9** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema synthetische Cannabinoide

Suchbegriffe		
1	synthetic cannabi* OR synthetic marijuana OR synthetic marihuana OR K2 OR spice (all fields)	
2	cannabis (all fields)	
3	systematic* review* OR meta-analysis (all fields)	
4	1 AND 2 AND 3 AND (2005-2016)	
Treffer	Pubmed	54
	Embase	25
	Medline	36
	PsycInfo	17

Rechercheprotokoll 8

Thema

Update Medizinische Cannabinoide (nach Whiting et al. 2015) (◘ Tab. 2.10).

Suchzeitraum

2014–2016.

Datum der Recherche

18.07.2016.

Methodiker

JK.

Literaturdatenbanken

Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo.

Limitationen

englisch, deutsch, human, gemäß Suchtstring von Whiting et al. (2015).

◘ **Tab. 2.10** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Update Medizinische Cannabinoide

Suchbegriffe		
1	Medical marihuana OR medical marijuana OR medical mariuana OR medical cannabis OR pharmaceutical marihuana OR pharmaceutical marijuana OR pharmaceutical mariuana OR pharmaceutical cannabis (ti, ab)	
Treffer	Pubmed	104
	Embase	161
	Medline	60
	PsycInfo	92

Rechercheprotokoll 9

Thema
Update medizinische Cannabinoide bei psychischen Störungen (■ Tab. 2.11).

Suchzeitraum
2015–2016.

Datum der Recherche
08.11.2016.

Methodiker
JK.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, systematisches Review, Metaanalyse, RCT.

■ **Tab. 2.11** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Update medizinische Cannabinoide bei psychischen Erkrankungen

Suchbegriffe		
1	Medical Marijuana OR Cannabinoids OR Cannabinol OR Cannabidiol OR Dronabinol (all fields)	
2	Mental Disorders OR Psychotic Disorders OR Schizophrenia OR Depression OR Depressive Disorder OR Dysthymic Disorder OR Bipolar Disorder OR Anxiety Disorders OR Stress Disorders OR Post-Traumatic OR Obsessive-Compulsive Disorder OR Tourette-Sndrome OR Sleep Wake Disorders OR Alzheimer Disease OR Anorexia nervosa OR Substance-Related Disorders (all fields)	
3	1 AND 2	
4	Limit 3 to (((human AND (meta analysis or „systematic review“)) OR (human and randomized controlled trial)) AND (english or german) AND yr=“2015 -Current“)	
Treffer	Pubmed	55
	Embase	44
	Medline	36
	PsycInfo	10

Rechercheprotokoll 10

Thema
Selbstmedikation mit Cannabis (■ Tab. 2.12).

Suchzeitraum
2007–2017.

Datum der Recherche
05.04.2017.

Methodiker
JK.

Literaturdatenbanken
Pubmed, Embase, PsycInfo.

Limitationen
englisch, deutsch, human, systematisches Review, Metaanalyse, „comparative study“, „clinical trial“, „clinical study“.

■ **Tab. 2.12** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Selbstmedikation mit Cannabis

Suchbegriffe		
1	motivation (MeSH, all fields)	
2	Cannabis use (ti)	
3	Systematic (sb)	
4	Review OR Randomized Controlled Trial OR Meta-Analysis OR Comparative Study OR Clinical Trial OR Clinical Study (ptyp)	
5	Human (MeSH)	
6	1 AND 2 AND 3 OR 4	
7	5 AND 6 AND (2007-2017)	
8	Reasons for cannabis use (ti)	
Treffer	Pubmed	27
	Embase	22
	PsycInfo	12

2.3.4 Systematische Basisrecherchen

Globalrecherche

Die Basis dieser Expertise bildet die globale, systematische Literaturrecherche mit den Schlagworten „Cannabis“ und „Marihuana“ in verschiedenen Schreibweisen. Durch diesen nahezu restriktionsfreien Suchansatz sollte erreicht werden, dass möglichst alle relevanten systematischen Übersichtsarbeiten in englischer und deutscher Sprache zu diesem Thema gefunden werden konnten. Die Literaturrecherche wurde im Februar 2016 durchgeführt und im Mai 2016 aufgefrischt. Sie erbrachte insgesamt 469 systematische Reviews und Metaanalysen in den 4 Datenbanken, deren Gesamtzahl sich nach der Entfernung von Dubletten auf 264 reduzierte.

Aktualisierungsrecherche

In Ergänzung der Globalrecherche wurde für den medizinischen Einsatz von Cannabinoiden eine Update-Recherche zu systematischen Reviews, Metaanalysen und RCTs auf der Grundlage der Suchstrings von (Whiting et al. 2015) durchgeführt. Dieses systematische Review mit Metaanalysen liefert eine methodisch sehr gute und umfassende Aufarbeitung der klinischen Studienlage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden bei verschiedenen medizinischen Indikationen und berücksichtigte publizierte und unpublizierte RCTs bis 2014. Durch ein Update der Literaturrecherche wurde die neu hinzu gekommene Studienlage seit 2014 identifiziert und berücksichtigt. Die Suche wurde im Juli 2016 durchgeführt und erbrachte insgesamt 417 Arbeiten in den 4 Datenbanken.

2.3.5 Systematische Ergänzungsrecherchen

Wenn die Datenlage aus der Globalrecherche für die Beantwortung der klinischen Frage eines Themengebiets nicht ausreichend war, wurde eine spezifische, systematische De-novo-Literaturrecherche geplant und durchgeführt. Insgesamt wurden 8 zusätzliche De-novo-Literaturrecherchen durchgeführt, die sich auf folgende Themengebiete bezogen:

Kognition/IQ

Hier wurde ergänzend zur Globalrecherche auch spezifisch nach longitudinalen, prospektiven Studien gesucht, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und der Intelligenzentwicklung untersuchten. Die systematische Literaturrecherche wurde im Mai 2016 durchgeführt, umfasste den Publikationszeitraum 2005–05/2016 und erbrachte insgesamt 164 Publikationen.

Organische Störungen

Mit einer gezielten Recherche zur Morbidität im Zusammenhang mit Cannabis wurde nach zusätzlichen systematischen Reviews und Metaanalysen gesucht, die nicht mit der Globalrecherche gefunden wurden. Die systematische Literaturrecherche wurde im Mai 2016 durchgeführt, umfasste den Publikationszeitraum 2005–05/2016 und erbrachte insgesamt 575 Publikationen.

Angststörungen

Auf der Grundlage der aktuellsten und methodisch sehr guten Übersichtsarbeit und Metaanalyse (Kedzior und Laeber 2014) wurde eine systematische Update-Recherche mit deren verwendeten Suchstrings durchgeführt. Die Suche bezog sich auf prospektive Kohorten- und Querschnittstudien, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem Auftreten von Angststörungen oder -symptomen untersuchten. Die systematische Literaturrecherche wurde im August 2016 durchgeführt, umfasste den Publikationszeitraum 03/2013–08/2016 und erbrachte insgesamt 47 Publikationen.

Depression und Suizidalität

Auf der Grundlage der aktuellsten und methodisch sehr guten Übersichtsarbeit und Metaanalyse (Lev-Ran et al. 2014) wurde eine systematische Update-Recherche mit deren verwendeten Suchstrings durchgeführt. Die Suche bezog sich auf longitudinale und Querschnittstudien, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem Auftreten von

depressiven Symptomen, Dysthymie, Depressionen, suizidalen Gedanken oder Handlungen untersuchten. Die systematische Literaturrecherche wurde im August 2016 durchgeführt, umfasste den Publikationszeitraum 2013–08/2016 und erbrachte insgesamt 124 Publikationen.

Bipolare Störungen

Aufgrundlage einer sehr umfangreichen Übersichtsarbeit und Metaanalyse (Gibbs et al. 2015) wurde eine systematische Update-Recherche mit deren verwendeten Suchstrings durchgeführt. Die Suche bezog sich auf longitudinale und Querschnittstudien, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem (wiederholten) Auftreten von manischen Episoden und bipolaren Störungen untersuchten. Die systematische Literaturrecherche wurde im September 2016 durchgeführt, umfasste den Publikationszeitraum 2015–09/2016 und erbrachte insgesamt 39 Publikationen.

Synthetische Cannabinoide

Die Globalrecherche fand 3 Übersichtsarbeiten, die den Zusammenhang von synthetischen Cannabinoiden und somatischen oder psychischen Störungen untersuchte. Deswegen wurde eine systematische De-novo-Recherche spezifisch für synthetische Cannabinoide im Februar 2016 durchgeführt. Sie berücksichtigte systematische Reviews und Metaanalysen im Publikationszeitraum 2005–02/2016 und erbrachte insgesamt 132 Publikationen.

Cannabinoide zur Behandlung von psychischen Erkrankungen

Die Globalrecherche fand 2 Übersichtsarbeiten, die den Einsatz von Cannabisarznei bei psychischen Störungen untersuchten, weshalb eine systematisch De-novo-Recherche durchgeführt wurde. Die Suche bezog sich auf systematische Reviews, Metaanalysen und RCTs, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von medizinischen Cannabinoiden bei der Behandlung von psychischen Störungen im kontrollierten Vergleich untersuchten. Die systematische Literaturrecherche wurde im November 2016 durchgeführt, umfasste den Publikationszeitraum 2005–11/2016 und erbrachte insgesamt 145 Publikationen.

Cannabinoide zur Selbstmedikation

Die Globalrecherche fand 2 Übersichtsarbeiten, die den Cannabiskonsum zum Zweck der Selbstmedikation untersuchten. Deswegen wurde eine ergänzende, systematische De-novo-Recherche auf Einzelstudienbasis durchgeführt. Alle Studien, ohne Restriktion des Studientyps, die die Konsummotive oder den Konsum von Cannabis im Zusammenhang mit der Linderung von adversen Zuständen untersuchten, wurden berücksichtigt. Die systematische Literaturrecherche wurde im April 2017 durchgeführt, umfasste den Publikationszeitraum 2007–04/2017 und erbrachte insgesamt 61 Publikationen.

2.4 Studienauswahl, Bewertung und Datenerfassung

Chris Maria Friemel, Eva Hoch*[****], Rupert von Keller, Johannes Kabisch, Miriam Schneider*

Die Studienselektion, die thematische Zuordnung sowie alle Ratings wurden mindestens durch zwei erfahrene Reviewer unabhängig voneinander durchgeführt. Abweichende Bewertungen wurden durch eine Diskussion oder durch das Hinzuziehen der Drittmeinung eines beteiligten Experten gelöst.

2.4.1 Selektionsprozess

Nachdem alle Rechercheergebnisse in EndNote™-Datenbanken abgelegt wurden, wurde der Datensatz von Mehrfachnennungen (Dubletten) bereinigt und dem ersten Selektionsprozess unterzogen. Anhand des Abstrakts und Titels der Publikation wurde die Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien geprüft und somit die Eignung festgestellt. Von allen potenziell geeigneten Arbeiten wurden die Volltexte besorgt und geprüft. Studien, die die inhaltlichen und formalen Einschlusskriterien nach der Volltextprüfung erfüllten, wurden in unsere inhaltliche Analyse inkludiert, die ausgeschlossenen Studien wurden zusammen mit

[****] * Geteilte Erstautorenschaft.

den Ausschlussgründen protokolliert. Für jede Recherche wurde ein Flussdiagramm nach PRISMA (Moher et al. 2009) erstellt, in dem der komplette Selektionsprozess abgebildet ist. Diese Diagramme sind in den jeweiligen Ergebniskapiteln dieser Expertise abgebildet (vgl. ► Kap. 3 und ► Kap. 4).

Bei der Globalrecherche schloss sich an den Selektionsprozess eine thematische Zuordnung an. Hierfür wurden die Studien ihrem Inhalt entsprechend gruppiert und für jedes Cluster ein geeignetes Thema von der Studiengruppe definiert. Dieser Ansatz ermöglichte einen unvoreingenommenen Überblick über die Themenvielfalt und wissenschaftlichen Schwerpunkte der Cannabisforschung innerhalb der letzten Dekade. Aus dieser Themenübersicht, einem Abgleich mit den inhaltlichen Vorgaben und unter Beteiligung des Expertenkomitees leitete sich die Kapitelstruktur dieser Expertise ab.

2.4.2 Bewertung der methodischen Studienqualität

Aufgrund der unterschiedlichen Studientypen im Teilbereich der Risiken von freizeitmäßigem Cannabiskonsum sowie zur Selbstmedikation (hauptsächlich Beobachtungsstudien) und dem medizinischen Einsatz von Cannabinoiden (Interventionsstudien) wurde die methodische Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten in beiden Teilbereichen mit zwei verschiedenen Bewertungsinstrumenten ermittelt.

Anhand der „SIGN50 Methodology-Checklist 1“ für systematische Reviews und Metaanalysen des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN 2015) wurde die Qualität der Übersichtsarbeiten zu den Risiken des Freizeitkonsums von Cannabis und zur Selbstmedikation standardisiert eingestuft. Die Prüfliste enthält Bewertungskriterien, die auf dem „AMSTAR“-Bewertungskatalog basieren (Shea et al. 2007) und der Identifizierung möglicher Fehlerquellen sowohl bei der Studiendurchführung als auch bei der Auswertung der Studienergebnisse dienen. Zur Übersicht der einzelnen erhobenen Qualitätskriterien findet sich die Checkliste im ► Anhang A5.

Die zusammenfassende methodische Bewertung der Studie erfolgt in den Stufen

- „hohe Qualität (++)“,
- „akzeptabel (+)“,
- „niedrige Qualität (–)“ oder
- „inakzeptabel – Ablehnen“.

Publikationen mit mangelhafter wissenschaftlicher Qualität wurden gemäß den Anforderungen der Checkliste ausgeschlossen.

Für die methodische Qualitätsbewertung von systematischen Reviews und Metaanalysen von Interventionsstudien entwickelten Whiting und Kollegen in ihrer Arbeit zur Bewertung des klinischen Nutzens von Cannabinoiden (Whiting et al. 2015) ein Bewertungsinstrument, dass spezifisch die Biasrisiken auf aggregierter Evidenzebene berücksichtigt (Whiting et al. 2016). Grundlage der sogenannten Risk-of-Bias (ROBIS)-Liste sind die Cochrane-Kriterien zur Bewertung der Qualität von Reviews von Interventionsstudien (Churchill 2016), aus denen ein handlicheres und kompakteres Instrument entwickelt wurde (► Anhang A6).

In dem 3-stufigen Prozess wird die Relevanz der Arbeit sowie die Qualität der Durchführung des Reviews berücksichtigt, aus dem sich die Gesamtbewertung des Biasrisikos ableitet. Für die methodische Qualität des Reviews wurden die folgenden Aspekte bewertet:

- Studieneignung,
- Identifikation und Selektion der Studien,
- standardisierte Datensammlung und Studienbewertung sowie
- Synthese und Interpretation

Die resultierende Gesamtbewertung des Biasrisikos erfolgte in den Stufen

- „hoch“,
- „niedrig“ oder
- „unklar“.

Die ROBIS-Checkliste wurde für die methodische Bewertung der systematischen Reviews und Metaanalysen im Teilbereich der medizinischen Anwendung von Cannabinoiden eingesetzt. Die methodische Bewertung sämtlicher Einzelstudien, die in beiden Teilbereichen inkludiert wurden, wurde mit den SIGN50-Checklisten (SIGN 2015) vorgenom-

men, die für unterschiedliche Studientypen vorliegen und entsprechend verwendet wurden. Äquivalent zu der oben beschriebenen Variante für systematische Reviews berücksichtigten die Checklisten mögliche Fehlerquellen sowohl bei der Studiendurchführung als auch bei der Auswertung der Studienergebnisse auf Einzelstudienbasis.

Eine methodische Bewertung nach GRADE (Guyatt et al. 2011) wurde aus folgenden Gründen nicht durchgeführt:
- Die Bewertung ist nur für Interventionsstudien geeignet, die im Teilbereich Freizeitkonsum zumeist nicht vorlagen.
- Es wurde hauptsächlich die aggregierte Evidenz aus systematischen Reviews berücksichtigt, die oft qualitative Datenanalysen durchführten, für deren Bewertung GRADE ungeeignet ist.
- Die konsistente Anwendung einheitlicher Bewertungsinstrumente im Rahmen einer Expertise wird von der AWMF-Leitlinie (AWMF et al. 2012) empfohlen.

2.4.3 Evidenzrating

Alle in dieser Expertise inkludierten Arbeiten wurden hinsichtlich ihrer Evidenz bewertet. Dies erfolgte durch die aktuelle Fassung der „Levels of Evidence" des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM 2011). Anhand des Studientyps der vorliegenden Arbeit oder der inkludierten Arbeiten in einer Übersichtsarbeit wird die Aussagekraft der Ergebnisse mit diesem Instrument eingestuft. Je besser die Studien für Einflussfaktoren kontrollieren (z. B. RCTs) oder je repräsentativer sie sind (z. B. prospektive Geburtskohortenstudien), desto höher ist der vergebene Evidenzgrad.

Die Einteilung reicht von 1–5, wobei die höchste Evidenz mit Grad 1 bewertet wird, die geringste Evidenz mit Grad 5. Die Zwischenstufen beschreiben eine gute bis moderate Evidenz. Bei systematischen Übersichtsarbeiten führte die aggregierte Datenlage nicht zu einem höheren Evidenzgrad, sondern der Evidenzgrad wurde entsprechend dem mehrheitlich vorliegenden Studientyp der inkludierten Einzelarbeiten vergeben.

Die Evidenz dieser Expertise ist im medizinischen Teilbereich durch die besser kontrollierten Interventionsstudien durchschnittlich höher als im Teilbereich zum Freizeitkonsum von Cannabis, wo sehr diverse Studientypen vorlagen (von prospektiven Geburtskohorten- und epidemiologischen Querschnittserhebungen über Fall-Kontroll-Studien bis zu Fallberichten).

2.4.4 Evidenztabellen

Für eine einheitliche Datenextraktion und Darstellung wurden alle inkludierten Studien in Evidenz- und Studientabellen erfasst. Die Studientabellen dienten hierbei der kompakten Übersicht der analysierten Studien im Text, die Evidenztabellen enthalten detaillierte Studieninformationen und können im Internet unter eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben). Da sich die Studientypen und Ergebnisdarstellungen für den Freizeitkonsum von Cannabis deutlich von denen zum medizinischen Einsatz von Cannabinoiden unterschieden, wurden sowohl für die Studien- als auch die Evidenztabellen unterschiedliche Formate für beide Themenbereiche gewählt.

Für den Teilbereich Risiken des Cannabiskonsums zu Freizeitzwecken

Für die verkürzte Darstellung der berücksichtigten Arbeiten in der Studientabelle wurden folgende Daten extrahiert:
- Studienreferenz,
- Studientyp,
- Stichprobenumfang/Anzahl inkludierter Studien,
- inhaltliche Schwerpunkte und Studiencharakteristiken,
- Limitationen und
- Evidenzgrad der Arbeit nach OCEBM (2011).

Bei der Darstellung von Einzelstudien wurden teilweise noch der Zeitraum der Nachuntersuchung oder die Zielgruppe erfasst.

Für die Evidenztabelle wurde eine Mustervorlage (Appendix K4, in NICE 2006) für systematische Reviews von NICE (2006) adaptiert und erweitert.

Für eine übersichtlichere Darstellung wurden die Studienparameter, die Charakteristik der Studienpopulation, die Befunde, die Studienfinanzierung und die Zusatzbemerkungen in insgesamt 14 Spalten operationalisiert.
Aus den inkludierten systematischen Reviews und Metaanalysen wurden folgende Daten für die Evidenztabelle extrahiert:

- Studienreferenz,
- Forschungsfrage,
- Art der Studie,
- Datum, Umfang und Quellen der Datenrecherche,
- Anzahl und Art der berücksichtigten Studien,
- Durchführung einer methodischen Studienbewertung,
- Umfang, Sampling, Alter und Geschlecht der Gesamtstichprobe,
- Kernbefunde,
- Angaben zur Studienfinanzierung,
- Studienlimitationen und
- Erkenntnislücken.

Zusätzlich wurde noch die durch uns durchgeführte Bewertung der methodischen Studienqualität nach SIGN (2015) sowie des Evidenzgrades der Studie nach OCEBM (2011) in der Evidenztabelle mit aufgenommen. Die Evidenztabelle für Einzelstudien ähnelte im Aufbau der oben genannten Übersicht, hatte aber studienspezifische Anpassungen wie z. B. Patientencharakteristik, Zielvariable(n), Länge des „follow-up".

Für den Teilbereich medizinischer Einsatz von Cannabinoiden

Für die verkürzte Darstellung der berücksichtigten Arbeiten in der Studientabelle wurde die Tabelle neu strukturiert, um die Studieninhalte im PICO-Format zu präsentieren. Dafür wurden folgende Daten aus den systematischen Übersichtsarbeiten sowie den Einzelstudien extrahiert:

- Studienreferenz,
- Studientyp,
- Stichprobenumfang/Anzahl inkludierter Studien,
- Patientencharakteristiken,
- Intervention (en),
- Vergleichsbedingungen,
- untersuchte Zielvariablen und
- Limitationen.

Die Tabelle wurde darüber hinaus durch den von uns bestimmten Evidenzgrad der Arbeit nach OCEBM (2011) sowie dem Biasrisiko nach ROBIS (Whiting et al. 2016) ergänzt. Ähnlich zu den Evidenztabellen im nichtmedizinischen Teilbereich wurde auch hier die Mustervorlage (Appendix K4, in NICE 2006) für systematische Reviews von NICE (2006) adaptiert und im PICO-Format (► Abschn. 2.2.1) erweitert. Für eine übersichtlichere Darstellung wurden die Studienparameter, die Charakteristik der Studienpopulation, die Intervention(en), die Vergleichsbedingungen, die Befunde und die Zusatzbemerkungen in insgesamt 11 Spalten operationalisiert.

Aus den inkludierten systematischen Reviews und Metaanalysen wurden folgende Daten für die Evidenztabelle extrahiert:

- Studienreferenz,
- Art der Studie,
- Anzahl, Typ und Qualität der inkludierten Studien,
- Stichprobenumfang,
- Patientencharakteristika,
- Intervention(en),
- Vergleichsbedingungen,
- Ergebnisse,
- Limitationen/Kommentare,
- Angaben zur Studienfinanzierung.

Zusätzlich wurde noch die durch uns durchgeführte Bewertung des Biasrisikos nach ROBIS (Whiting et al. 2016) sowie des Evidenzgrades der Studie nach OCEBM (2011) in der Evidenztabelle mit aufgenommen. Einzelstudien wurden in dem gleichen Tabellenformat aufgenommen, allerdings wurde anstatt der ROBIS-Bewertung die methodische Studienqualität nach SIGN (2015) bestimmt und in der Evidenztabelle berichtet.

2.4.5 Einschätzung der Konfidenz in die Evidenz

Für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der vorhandenen Daten zu den von uns untersuchten Endpunkten wurde CERQual (Lewin et al. 2015) verwendet. Dieses Bewertungsinstrument wurde als Pendant zu dem GRADE-Ansatz zur Beurteilung der Sicherheit („certainty") der Evidenz (Guyatt et al. 2008) für qualitative Daten entwickelt (Glenton et al. 2013) und mittlerweile durch die GRADE-Arbeitsgruppe aufgenommen (Lewin et al. 2015). Die Bewertung der Konfidenz erfolgt unter Berücksichtigung der Konsistenz, des Umfangs und der Eignung der vorliegenden Daten zur Beantwortung der Frage/Endpunkt sowie der methodischen Qualität dieser Daten.

Die resultierende Einstufung der Konfidenz in die Evidenz kann in 4 Graden vorgenommen werden:

- „hohe Konfidenz",
- „moderate Konfidenz",
- „niedrige Konfidenz" oder
- „sehr niedrige Evidenz".

Aufgrund der Fülle an berücksichtigten Endpunkten in dieser Arbeit, der gemischten Datenlage aus zumeist qualitativen und quantitativen Daten, einer möglichst konsistenten Verwendung eines Bewertungsinstruments (entsprechend der AWMF-Leitlinie) und der höheren Praktikabilität haben wir die Konfidenz in die Evidenz zu allen Endpunkten dieser Arbeit mit CERQual bewertet. Als Bewertungskriterien legten wir Folgendes fest:

- „Hohe Konfidenz": Konsistente Ergebnisse von mindestens 5 methodisch sehr guten Arbeiten, mit hohem Stichprobenumfang, geeigneter Fragestellung und Stichproben.
- „Moderate Konfidenz": Konsistente und inkonsistente Ergebnisse von mehreren methodisch guten bis sehr guten Arbeiten, mit hohem Stichprobenumfang, geeigneter Fragestellung und Stichproben oder konsistente Ergebnisse von mehreren Arbeiten mit methodischen Einschränkungen, mit geeigneter Fragestellung und Stichproben.
- „Niedrige Konfidenz": Inkonsistente Ergebnisse von wenigen methodisch guten Arbeiten, mit geeigneter Fragestellung und Stichproben oder inkonsistente Ergebnisse von mehreren Arbeiten mit methodischen Einschränkungen, mit geeigneter Fragestellung und Stichproben.
- „Sehr niedrige Konfidenz": Inkonsistente Ergebnisse von (sehr) wenigen Arbeiten mit methodischen Einschränkungen.

2.5 Datensynthese, Interpretation und Beantwortung der Fragestellung

Eva Hoch, Chris Maria Friemel**[*****]

Es erfolgte eine qualitative Datenanalyse, in der die Evidenz zunächst detailliert dargestellt und numerisch benannt wurde. Aus allen inkludierten Studien wurden die folgenden Angaben benannt:

- Angaben zur Datenbasis (d. h. der Anzahl inkludierter Arbeiten oder Probanden),
- die Größe und Richtung der gefundenen Effekte sowie
- die nicht gefundenen Effekte oder identifizierten Widersprüche zwischen unterschiedlichen Forschungsarbeiten.

Bei allen Aussagen wurden die Studiendesigns berücksichtigt. Methodische Einschränkungen in den Studien und andere relevante Parameter (z. B. Finanzierung der Studien oder Autoren) wurden erneut aufgezeigt.

Bei der Beurteilung der quantitativen Daten wurde die Größe der Effekte entsprechend der Einteilung von Cohen (1977) vorgenommen. Eine Effektgröße von d = 0,2 wurde als schwacher Effekt, von d = 0,5 als mittlerer Effekt und von d = 0,8 als großer Effekt gewertet.

In einem nächsten Schritt wurden alle Studienergebnisse in einer Gesamtschau der Evidenz zur Beantwortung einer klinischen Frage zusammengefasst. Dabei wurde sehr transparent vorgegangen: Alle Befunde wurden berichtet. Die Wahrschein-

[*****] * Geteilte Erstautorenschaft.

lichkeit und Größe eines potenziellen Bias in den Daten wurden berücksichtigt. Mängel in der klinischen Evidenz wurden herausgearbeitet. Fehlende Daten, eine Evidenz von niedriger Güte oder eine Studienlage von heterogenen Befunden (d. h. mit niedriger Konfidenz in die Evidenz) führten zu vorsichtigeren Aussagen. An Stellen mit großer Unsicherheit, aufgrund von geringer Datenbasis (z. B. zur Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden) oder inkonsistenten Befunden (z. B. zur Rolle von psychischen Störungen als Risikofaktoren für Cannabisabhängigkeit) wurden keine Aussagen getroffen. Hier wurden explizite Forschungsdesiderate formuliert, um die Fragestellungen zu einem späteren Zeitpunkt beantworten zu können.

Querverweise zwischen den Kapiteln bzw. Abschnitten wurden eingesetzt, um inhaltliche Verknüpfungen, vertiefte Untersuchungen oder bidirektionale Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und damit assoziierten Auffälligkeiten darzustellen.

2.6 Interessenkonflikt

Eva Hoch, Chris Maria Friemel**[******]

Die Mitarbeit an der Entwicklung von einer Expertise erfordert neben ausgewiesener Fachkenntnis, dass sich jeder Beteiligte an den höchstmöglichen wissenschaftlichen Standards von internationaler Gültigkeit orientiert. Es gibt allerdings eine Vielzahl von sekundären Interessen, die die Mitwirkung möglicherweise in problematischer Form beeinflussen können. Diese Interessen können materieller (z. B. ökonomische Interessen) oder immaterieller Art sein (z. B. akademische, politische, verbandliche oder persönliche Interessen). Aus diesem Grund ist die Erklärung möglicher sekundärer Interessen durch die Autoren für die Qualitätsbeurteilung der Expertise, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Alle Mitwirkenden wurden während der Tätigkeit im Rahmen der Expertise aufgefordert, ihre Interessen gegenüber den wissenschaftlichen Leiterinnen schriftlich zu deklarieren (Zeitraum: letzte 3 Jahre). Mittels eines Fragebogens der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) gaben alle Expertinnen und Experten an:

- direkte finanzielle Interessen (z. B. Zuwendungen von Unternehmen und Organisationen der Gesundheitswirtschaft, Pharmaindustrie, staatliche, gewerbliche oder gemeinnützige Beratungs- oder Behandlungseinrichtungen, Renten- oder Krankenversicherungen),
- indirekte Verbindungen zu Organisationen, die auch finanzielle Interessen in diesem Themenbereich haben (z. B. Tätigkeit für einen Interessensverband von Therapieeinrichtungen).

Des Weiteren wurden erfragt:

- immaterielle Interessen bezüglich akademischer, fachlicher, politischer und persönlicher Überzeugungen, Wertvorstellungen oder personellen Beziehungen mit anderen Beteiligten, die das primäre Interesse in problematischer Weise beeinflussen konnten.

Ob durch die Angaben die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Expertise in Frage gestellt ist, wurde von der Projektgruppe geprüft. Gemäß der Forderungen von Transparency Deutschland e. V. (https://www.transparency.de), werden die Inhalte der Erklärungen offen dargelegt und gemeinsam mit der Expertise publiziert (▶ Anhang A3). Ein angefragter Experte war nicht zu einer Offenlegung der Interessen bereit und wurde deshalb von der Teilnahme am Projekt ausgeschlossen.

[******] * Geteilte Erstautorenschaft.

2.7 Limitationen

Eva Hoch, Chris Maria Friemel**********

Diese Expertise wurde vom Deutschen Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegeben und mit 136.188 Euro gefördert. Die Laufzeit betrug 18 Monate. Im Rahmen dieser Fördermaßnahme konnte eine State-of-the-art-Literaturrecherche zu einem sehr breiten, sich schnell entwickelnden Themengebiet mit 2 Schwerpunkten (Risiken des Cannabiskonsums zum Freizeitgebrauch und Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischem Cannabis) durchgeführt werden.

Die zeitlichen und finanziellen Vorgaben machten jedoch auch eine inhaltliche Beschränkung notwendig. So wurde von der Expertengruppe zu Beginn des Projekts eine Themenauswahl und Priorität erarbeitet. Forschungsfragen, bei denen aufgrund von geringer Forschungsintensität in der letzten Dekade wenig neue Erkenntnisse erwartet wurden (z. B. der Frage des „amotivationalen Syndroms durch chronischen Cannabisgebrauch" oder die „Gateway-Hypothese"), wurden nicht aufgegriffen.

Aufgrund der hohen Anzahl an existierenden Publikationen zu Cannabis konnten nicht alle Studientypen berücksichtigt werden. Statements, Positionspapiere, Fallberichte und andere Formate, die bei der Evidenzbewertung ein niedriges Rating erhalten und möglicherweise mit einem hohen Bias verbunden sind, wurden nicht ausgewählt. Stattdessen wurde zunächst die methodisch hochwertige aggregierte Evidenz betrachtet, um Antworten auf die Forschungsfragen zu erhalten. Erst wenn diese zu nicht ausreichenden Ergebnissen kamen, wurden neue De-novo-Recherchen durchgeführt. Diese Vorgehensweise bedeutet, dass unter Umständen sehr viel mehr Publikationen zu einem Thema existieren könnten als die in unserer Expertise gefundenen und aufgenommenen. Unpublizierte Arbeiten wurden in unseren Suchläufen nicht mit erfasst.

Auch musste eine Begrenzung der klinisch relevanten Fragen erfolgen, die in Suchläufe umgesetzt wurden. Auch hier ist es möglich, dass aufgrund der Fragestellungen bestimmte Forschungsarbeiten nicht identifiziert wurden. Dennoch soll an diesem Punkt nochmals erwähnt werden, dass im Rahmen dieser Expertise eine systematische Sichtung von 2.100 wissenschaftlichen Publikationen stattfand, die aus 9.850 internationalen Fachjournalen und 1,4 Millionen Einzelpublikationen ausgewählt wurden und damit ein sehr umfassender Datenabgleich des aktuellen Kenntnisstandes zur Wirkung von „Cannabinoiden" stattfand.

Diese Arbeit stellt eine umfangreiche Aufbereitung der wissenschaftlichen Evidenz zu den Risiken von Cannabiskonsum zu Freizeitzwecken als auch zu der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden beim medizinischen Einsatz dar. Die Frage der Legalisierung oder rechtlichen Bewertung von Cannabis wird hier nicht aufgegriffen und ist auch nicht Gegenstand der Studie. Auch eine Analyse des unproblematischen Cannabiskonsums zu Rauschzwecken war nicht Teil des Forschungsauftrages. Ebenso wird keine Behandlungsempfehlung für den medizinischen Einsatz von Cannabinoiden gegeben. Die hier erarbeiteten, aggregierten Erkenntnisse verstehen sich vielmehr als Arbeitsgrundlage für die medizinischen Fachgesellschaften und die AWMF zur Beurteilung des therapeutischen Risiko-Nutzen-Profils von Cannabinoiden für die jeweiligen Indikationen sowie der Erstellung von Empfehlungen.

2.8 Publikation, Implementation, Aktualisierung

Eva Hoch, Chris Maria Friemel***********

Die Literatur in dieser Arbeit wurde im September 2017 zum letzten Mal inhaltlich aktualisiert. Aufgrund des sich schnell erneuernden, internationalen wissenschaftlichen Kenntnisstandes können kontinuierlich neue Erkenntnisse im Bereich der Cannabinoide erwartet werden. Eine Aktualisierung im Laufe der nächsten Dekade durch eine unabhängige Forschergruppe wird empfohlen.

******* * Geteilte Erstautorenschaft.

******** * Geteilte Erstautorenschaft.

2.9 Kausale Effekte und Bias in deren Schätzung

Michael Höfler

2.9.1 Was versteht man unter einem kausalen Effekt?

Bereits aus alten philosophischen Texten weiß man, dass hundertprozentig sichere kausale Schlüsse niemals möglich sind. Denn man kann ein Individuum zu einem festen Zeitpunkt nur unter einer von zwei miteinander zu vergleichenden Bedingungen untersuchen. Beispielsweise ist ein Individuum zu einem bestimmten Zeitpunkt Cannabiskonsument, oder es ist es nicht. Als kausalen Effekt versteht man die Differenz zwischen beiden Bedingungen (Faktor X) in einer später auftretenden Variable Y (Outcome, abhängige Variable). Im Fall einer Differenz ungleich 0 liegt ein kausaler Effekt vor.

Das Y (z. B. späteres Auftreten einer depressiven Störung) kann man jedoch nur unter der realisierten Bedingung (hier Cannabiskonsum) beobachten, nicht unter der nichtrealisierten, „kontrafaktischen", Bedingung. Hierzu benötigt man Annahmen – z. B. aus der Beobachtung (Y) von ansonsten vergleichbaren Nichtkonsumenten.

In der Philosophie, Epidemiologie, Psychologie, Medizin und anderen Disziplinen hat sich dieses sog. kontrafaktische Modell eines kausalen Effekts durchgesetzt. Damit definiert man einen kausalen Effekt für eine Person. Praktisch kann man jedoch meist, so auch in der Cannabisforschung, nur Durchschnittseffekte untersuchen. Dafür muss man zunächst die Zielpopulation definieren, in der man einen Schluss über einen kausalen Effekt ziehen will, z. B. alle gegenwärtigen Einwohner Deutschlands im Alter von mindestens 16 Jahren. Der Durchschnittseffekt ist der mittlere Effekt aller Individuen in der Zielpopulation (Pearl 2009; Rothman et al. 2008).

2.9.2 Schätzung kausaler Effekte, zufällige Fehler und Bias

Schätzt man einen so definierten kausalen Effekt, muss man neben zufälligem Fehler in der Schätzung (durch Stichprobenziehung und ggf. randomisierte Gruppeneinteilung bei Interventionen) auch den systematischen Fehler berücksichtigen, d. h. die Differenz zwischen dem wahren unbekannten Effekt und dem Schätzwert des Effekts, den man ohne zufälligen Fehler erwarten würde. Diese Differenz nennt man Bias.

Nur beim idealen Forschungsdesign (zufällige Ziehung aus der Zielpopulation, Manipulation und Randomisierung von X, perfekte Compliance bei der Befolgung der X-Bedingungen, kein Messfehler in Y) wird Bias garantiert vermieden. Ansonsten benötigt jeder kausale Schluss Annahmen über die Mechanismen, die die beobachteten Daten erzeugt haben.

Annahmen über solche Mechanismen kann man über sog. „Biasparameter" in bayesianischen Modellen oder Monte-Carlo-Sensitivitätsanalysen formalisieren und berücksichtigen. Dies führt zu vorsichtigeren Schlussfolgerungen, denn die Schätzintervalle aus solchen Modellen beinhalten Unsicherheiten über Biasparameter. Ein Beispiel sind sog. Fehlklassifikationswahrscheinlichkeiten (s. unten „Bias durch Messfehler", ► Abschn. 2.9.3.3), z. B. die Wahrscheinlichkeit, dass ein mit Depression (Y) diagnostiziertes Individuum tatsächlich gar keine Depression hat. Je mehr Unsicherheit man über den Wert dieser Wahrscheinlichkeit (und andere Biasparameter) hat, umso unsicherer wird die Aussage über den Effekt eines X auf dieses Y.

In der Praxis werden solche Modelle, die explizit Bias und Unsicherheiten darüber beinhalten, jedoch kaum verwendet. Stattdessen basiert die statistische Inferenz fast immer auf traditioneller frequentistischer Statistik, die nur den zufälligen Fehler berücksichtigt. Aus der Sicht von bayesianischer Statistik (bayesianischer Modelle) nimmt man damit aber an, dass Bias jeglicher Art mit einer Wahrscheinlichkeit von 0 auftrete (Greenland 2014).

2.9.3 Arten von Bias

Allgemein gibt es 3 Hauptgründe, aus denen Bias auftritt, und damit 3 Arten von Bias (Rothman et al. 2008):

Bias durch konfundierende Variablen

Wenn die verglichenen X-Bedingungen nur beobachtet („Beobachtungsstudien") oder nicht randomisiert (nur manipuliert) werden, kann es sein, dass X und Y von denselben Variablen beeinflusst werden. Die Nichtberücksichtigung einer solchen Variable Z (einfachste Methode: nach Z in einem Regressionsmodell von X auf Y adjustieren, indem Z als zusätzliche Einflussvariable ins Modell aufgenommen wird) führt zur Überschätzung des Effekts von X auf Y, wenn Z X und Y mit gleichem Vorzeichen beeinflusst (Beispiel: ein Trauma in der Kindheit erhöht gleichermaßen die Wahrscheinlichkeit für Cannabiskonsum wie für Depression). Ist das Vorzeichen unterschiedlich, unterschätzt man einen Effekt.

Es ist mathematisch (Theorie der „directed acyclic graphs") bewiesen, dass man nicht alle Variablen Z, die X und Y beeinflussen, erheben (ohne Messfehler, ► Abschn. 2.9.3.3) und für sie adjustieren muss, um Bias durch konfundierende Variablen zu eliminieren. Es genügt im System aller X und Y beeinflussenden Variablen eine Teilmenge „wichtigster" solcher Variablen („Backdoor-Kriterium").

Bias durch Selektion

Wenn der Effekt in der untersuchten Population („Quellpopulation") sich von dem in der Zielpopulation unterscheidet, spricht man von Bias durch Selektion. Beispielsweise könnte es so sein, dass sich Cannabiskonsum in einer klinischen Population stärker auf die Wahrscheinlichkeit einer Depression auswirkt als in einer Allgemeinbevölkerung. Praktisch kann Bias durch Selektion bei der Stichprobenziehung, bei der Teilnahme (wer unter den Gezogenen nimmt an einer Studie teil?), bei Nichtteilnahme im weiteren Verlauf einer Studie („Drop-out") und durch fehlende Werte (in X und/oder Y) auftreten.

Aus der mathematischen Theorie kausaler Effekte ist bekannt, dass es durch Selektion zu Bias kommt, wenn die Selektion bedingt auf eine kausale Folge von X und Y erfolgt, wenn beispielsweise durch Verwendung einer klinischen Stichprobe der Effekt von Cannabiskonsum auf Depression nur unter denen untersucht wird, die sich (u. a.) wegen Cannabiskonsum und Depression behandeln lassen. Insbesondere kann dadurch der Eindruck eines Effekts entstehen, wenn es diesen tatsächlich gar nicht gibt („conditioning on a collider"). Praktisch kommt es bei der Frage nach Bias durch Selektion darauf an, ob Moderatoren des Effekts von X auf Y (Faktoren, die mit diesem Effekt zusammenhängen) in einer Quellpopulation so verteilt sind wie in der Zielpopulation. Ist beispielsweise die Variable „Verhaltensauffälligkeit" mit einem größeren Effekt von Cannabisgebrauch auf Depression assoziiert, erwartet man einen größeren Effekt in Populationen mit größerem Anteil an Verhaltensauffälligen.

Bias durch Messfehler

In der Regel kann man nicht den wahren Wert einer Variable Y, sondern nur den einer mit Messfehlern behafteten Variable Y* beobachten. Messfehler in X treten in Beobachtungsstudien und in randomisierten Studien mit Noncompliance auf (hier weichen die verglichenen Bedingungen von den kausal in Frage stehenden Bedingungen ab).

Allgemein kann man nur unter sehr speziellen Annahmen über Messfehler in X und/oder Y eine Aussage über die Richtung von Bias treffen. Beispielsweise werden kausale Effekte unterschätzt, wenn Messfehler nur in einer Variablen auftreten und für alle Individuen gleich groß sind. In komplexeren Situationen, z. B. wenn beide Variablen messfehlerbehaftet sind, ist auch eine Überschätzung möglich.

2.9.4 Bias in den Schätzungen aus Metaanalysen

Metaanalysen fassen in der Regel Studienergebnisse zusammen, ohne zu berücksichtigen, dass diese unterschiedlichen Bias aufweisen können. Durch unterschiedlichen Bias können die Schätzungen eines Effekts zwischen den Studien fälsch-

licherweise als gleich und fälschlicherweise als unterschiedlich erscheinen.

2.9.5 Abhängigkeit kausaler Effekte von der genauen Durchführung einer Intervention

Eine gute kausale Fragestellung sollte immer an eine konkrete Intervention angelehnt sein. Für die tatsächliche Wirkung einer Intervention kommt es darauf an, wie man einen Faktor X, z. B. Cannabiskonsum, tatsächlich verändern würde. Welche anderen Faktoren würde man in einem komplexen System zusammenwirkender Variablen, die aufeinander, auf das X und ein Y wie Depression wirken, zusammen mit X verändern? So kann man beispielsweise eine unterschiedliche Wirkung des Konsumstopps (randomisierte Interventionsstudie: Konsumstopp vs. kein Eingreifen) erwarten, wenn zusätzlich alternative Methoden der Stressbewältigung (die ebenso Y beeinflussen können) vermittelt werden, als wenn dies unterbleibt (Greenland 2005).

2.10 Literatur

2.10.1 Literatur zu ▸ Abschn. 2.1 bis ▸ Abschn. 2.8

[1] Chapman D (2009) Health-Related Databases. J Can Acad Child Adolesc Psychiat 18 (2): 148–149

[2] Churchill R LT, Chandler J, Tovey D, Higgins JPT (2016) Standards for the conduct of new Cochrane Intervention Reviews. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews. Cochrane, London

[3] Deutsches Cochrane-Zentrum, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen FachgesellschaftenInstitut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. „Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien", 1. Auflage 2013. Verfügbar: DCZ: http://www.cochrane.de/de/webliographie-litsuche; AWMF: http://www.awmf.org/leitlinien/awmfregelwerk/ll-entwicklung.html; ÄZQ: http://www.aezq.de/aezq/publikationen/kooperation. DOI: 10.6094/UNIFR/2013/2, http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/9020/

[4] Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP (2015) Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 171: 39–47. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.016

[5] Glenton C, Colvin CJ, Carlsen B, Swartz A, Lewin S, Noyes J, Rashidian A (2013) Barriers and facilitators to the implementation of lay health worker programmes to improve access to maternal and child health: qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev 10 (10)

[6] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW, Jr., Atkins D, Meerpohl J, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 64 (4): 407–415. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017

[7] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ (2008) Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J 336 (7650): 924

[8] Higgins J, Green S (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, vol Version 5.1.0. Cochrane Collaboration,

[9] Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2013) „Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien", 1. Aufl. Verfügbar: DCZ: http://www.cochrane.de/de/webliographie-litsuche; AWMF: http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html; ÄZQ: http://www.aezq.de/aezq/publikationen/kooperation. doi: 10.6094/UNIFR/2013/2

[10] Kedzior KK, Laeber LT (2014) A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population--a meta-analysis of 31 studies. BMC psychiatry 14: 136. doi: http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-14-136

[11] Kelly L, St Pierre-Hansen N (2008) So many databases, such little clarity: Searching the literature for the topic aboriginal. Can FFamily Physician 54 (11): 1572–1573

[12] Kleiber, D. & Kovar, K.-A. (1997). Auswirkungen des Cannabiskonsums. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

[13] Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J (2014) The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Psychol Med 44 (4): 797–810. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713001438

[14] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[15] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Br Med J 339. doi: 10.1136/bmj.b2535
[16] NICE (2006) Methods for the development of NICE public health guidance
[17] OCEBM (2011) Levels of Evidence Working Group,The Oxford Levels of Evidence 2. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
[18] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und-missbrauch, vol 2006. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. Ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[19] Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (2000) Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh
[20] Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Rihmer Z, Sher L, Girardi P (2012) Can cannabis increase the suicide risk in psychosis? A critical review. Curr Pharm Des 18 (32): 5165–5187
[21] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM (2007) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 7 (1): 10. doi: 10.1186/1471–2288–7–10
[22] SIGN (2015) Scottisch Intercollegiate Guidelines Network 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[23] Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005
[24] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J (2015) Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. JAMA: J Am Med Assoc 313 (24): 2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358

2.10.2 Literatur zu ▸ Abschn. 2.9

[25] Pearl J (2009) Causality. Models, Reasoning and Inference. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press;2009.
[26] Rothman K, Greenland S, Lash TL (2008) Modern Epidemiology, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
[27] Greenland S (2014) Sensitivity analysis and bias analysis. in: Ahrens W, Pigeot I (eds) Handbook of epidemiology, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 685–706
[28] Greenland S (2005) Epidemiologic measures and policy formulation: lessons from potential outcomes. Emerg Them Epidemiol 2: 5

Cannabiskonsum zum Freizeitgebrauch

Miriam Schneider, Chris Maria Friemel, Rupert von Keller, Kristina Adorjan, Udo Bonnet, Alkomiet Hasan, Derik Hermann, Joseph Kambeitz, Dagmar Koethe, Ludwig Kraus, F. Markus Leweke, Beat Lutz, Liane Paul, Oliver Pogarell, Ulrich Preuss, Michael Schäfer, Sophia Schmieder, Roland Simon, Martin Storr, Eva Hoch

E. Hoch, C. M. Friemel, M. Schneider (Hrsg.), *Cannabis: Potenzial und Risiko*
https://doi.org/10.1007/978-3-662-57291-7_3

3.1 Kognition

Chris Maria Friemel und Miriam Schneider, Beat Lutz, Derik Hermann, Alkomiet Hasan, Joseph Kambeitz, Eva Hoch*

3.1.1 Einleitung

Zur gezielten Aufnahme, Verarbeitung und Speicherung der komplexen sensorischen Informationen unserer Umwelt benötigen wir kognitive Fähigkeiten. Unter „Kognition" versteht man dabei eine Vielzahl bewusster sowie unbewusster neuronaler Prozesse des Gehirns, die bei der Verarbeitung externer und interner Informationen ablaufen. Hierzu zählen unter anderem

- Wahrnehmung,
- Gedächtnis,
- Lernprozesse,
- Aufmerksamkeit,
- Exekutivfunktionen,
- Entscheidungsfindung,
- Denken und Intelligenz.

Störungen dieser kognitiven Funktionen (z. B. krankheitsbedingt) führen beim Menschen zu erheblichen Beeinträchtigungen von Alltagsfunktionen und der Lebensqualität (Millan et al. 2012). Das eCB-System spielt eine wichtige Rolle bei der Vermittlung dieser kognitiven Prozesse, unter anderem durch seine wichtige Funktion für kurz- und auch längerfristige plastische Verarbeitungsvorgänge im Gehirn (Castillo et al. 2012; Wotjak 2005) und seine Fähigkeit, sowohl hemmende als auch erregende Signalübertragungsprozesse im Gehirn zu modulieren (Lutz et al. 2015; Kano et al. 2009). Zudem findet sich eine sehr hohe Dichte an CB1-Rezeptoren in eben jenen Gehirnregionen, welche mit kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht werden (wie z. B. Frontalcortex, Hippocampus, Globus pallidus) (Hu und Mackie 2015). Demnach zählen kognitive Defizite mit zu den prominentesten akuten Verhaltensveränderungen, welche durch Cannabinoide ausgelöst werden (Iversen 2003; Kano et al. 2009).

Tierexperimentelle Befunde belegen eine teilweise verbesserte Kognitionsleistung durch eine pharmakologische Blockade des eCB-Systems (z. B. Blockade der CB-Rezeptoren) oder eine genetische Deletion der Rezeptoren (in sogenannten *Knock-out*-Tieren) (Wotjak 2005; Zanettini et al. 2011). Die chronische Gabe von Cannabinoiden führt im Tierexperiment bei Nagern zu Störungen der Kognition, insbesondere für die Bereiche Lernen und Gedächtnis (Han et al. 2012; Hebert-Chatelain et al. 2016). Es zeigen sich hier auch persistierende negative Effekte auf die Kognitionsleistung selbst nach Beendigung einer Cannabinoidgabe. Diese Effekte stehen allerdings in direkter Abhängigkeit von der Entwicklungsphase des Tiers zum Zeitpunkt der Behandlung (z. B. Pubertät oder Adoleszenz) sowie von der Dosis, Frequenz und Dauer der Cannabinoidexposition. Teilweise zeigten sich in diesen Studien auch persistierende hirnstrukturelle und/oder neurochemische Veränderungen einhergehend mit den Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit (Übersicht in Schneider 2008; Mato et al. 2005; Quinn et al. 2008; Rubino et al. 2009; Abush und Akirav 2012; Renard et al. 2013; Szutorisz und Hurd 2016).

Die Datenlage zu möglichen längerfristigen Beeinträchtigungen der Kognition nach Cannabiskonsum beim Menschen, welche gegebenenfalls auch nach längerer Cannabisabstinenz persistieren, zeigt ein deutlich heterogeneres Bild als bei den Tierstudien auf. Ziel dieses ▶ Abschn. 3.1 ist die Darstellung der vorliegenden Evidenz für akute und langfristige Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die Kognition. Berücksichtigt wurden dabei die Bereiche

- Gedächtnis,
- Aufmerksamkeit,
- Exekutivfunktionen,
- psychomotorische Funktionen,
- Entscheidungsfähigkeit und
- der Intelligenzquotient (IQ) als Gesamtmaß der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Unterschiedliche kognitive Prozesse aktivieren unterschiedliche Regionen im Gehirn, und während der Durchführung kognitiver Aufgaben zei-

* Frau Friemel und Frau Schneider haben die geteilte Erstautorenschaft.

gen sich daher sehr spezielle neuronale Aktivitätsmuster, welche durch bildgebende Verfahren sichtbar gemacht werden können. Diese funktionalen neuronalen Korrelate kognitiver Leistung wurden ebenfalls für dieses Kapitel als mögliche Folge des Cannabiskonsums berücksichtigt. Hirnstrukturelle Veränderungen (unabhängig von kognitiven Prozessen) im Zusammenhang mit Cannabiskonsum werden dagegen in ▶ Abschn. 3.2 aufgeführt.

3.1.2 Fragestellung

(Beantwortung in ▶ Abschn. 3.1.4.)

Frage 3.1

Haben Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten kognitive Defizite (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Psychomotorik, Entscheidungsfindung und IQ), die mit einer akuten oder chronischen Cannabisexposition assoziiert werden können? Wenn ja, wie lange persistieren diese Effekte?

Frage 3.2

Weisen Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten funktionelle Veränderungen im Gehirn während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben auf, die mit einer akuten oder chronischen Cannabisexposition assoziiert werden können? Wenn ja, wie lange persistieren diese Effekte?

3.1.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

◘ Abb. 3.1 zeigt das PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten Studien zum Thema „Kognitive Veränderungen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum".

Die globale Literaturrecherche ergab 15 Treffer, von denen nach Entfernung der Duplikate und der Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien 10 relevante systematische Übersichtsartikel (davon zwei Metaanalysen) für die Beantwortung der Fragestellung herangezogen wurden. Allgemeine hirnstrukturelle Konsequenzen des Cannabiskonsums – unabhängig von kognitiver Beanspruchung – wurden in ▶ Abschn. 3.2 berücksichtigt. Der Publikationszeitraum der Arbeiten umfasst hauptsächlich die Jahre 2010–2016, beinhaltet aber auch eine Studie aus dem Jahr 2006 (Quickfall und Crockford 2006) sowie eine Arbeit von 2008 (Solowij und Battisti 2008).

Inhaltlich befassten sich 6 der systematischen Übersichtsartikel mit globalen Effekten des Cannabiskonsums auf die kognitive Verhaltensleistung (Batalla et al. 2013; Broyd et al. 2016; Ganzer et al. 2016; Schreiner und Dunn 2012; Solowij und Battisti 2008; Schoeler et al. 2016 und 2 weitere (Martin-Santos et al. 2010; Quickfall und Crockford 2006) untersuchten neuronale Veränderungen im Kontext kognitiver Funktionen. Zudem gab es eine Übersichtsarbeit zu den Effekten von Cannabis auf die Entscheidungsfindung und Impulsivität (Wrege et al. 2014) sowie eine Übersichtsarbeit speziell zu den Konsequenzen adoleszenten Cannabiskonsums auf Gedächtnisprozesse und damit verbundene Veränderungen im Gehirn (James et al. 2013).

Die methodische Qualität der systematischen Reviews war durchgehend gut bis sehr gut. Die entsprechende SIGN-Bewertung war für 8 Arbeiten (Batalla et al. 2013; Broyd et al. 2016; Ganzer et al. 2016; Schreiner und Dunn 2012; Martin-Santos et al. 2010; James et al. 2013; Wrege et al. 2014; Schoeler et al. 2016) von hoher Qualität („++"), für 2 Arbeiten (Solowij und Battisti 2008; Quickfall und Crockford 2006) von akzeptabler Qualität („+") (SIGN 2015). Insbesondere die aktuelleren Übersichtsarbeiten zeichneten sich durch eine ausgezeichnete Methodik und eine hohe Anzahl inkludierter Studien aus (z. B. Broyd et al. 2016: Berücksichtigung von 105 Studien und ca. 5.000 Cannabiskonsumenten). Somit ergab sich insgesamt eine gute, aggregierte Evidenzgrundlage im Bereich der Kognition. Da die systematischen Übersichtsarbeiten hauptsächlich auf Fall-Kontroll-Studien (Evidenzgrad 4) und vereinzelt Längsschnittstudien (Evidenzgrad 2) basieren, wurde ein Evidenzgrad 4 (moderate bis niedrige Qualität der Evidenz) für

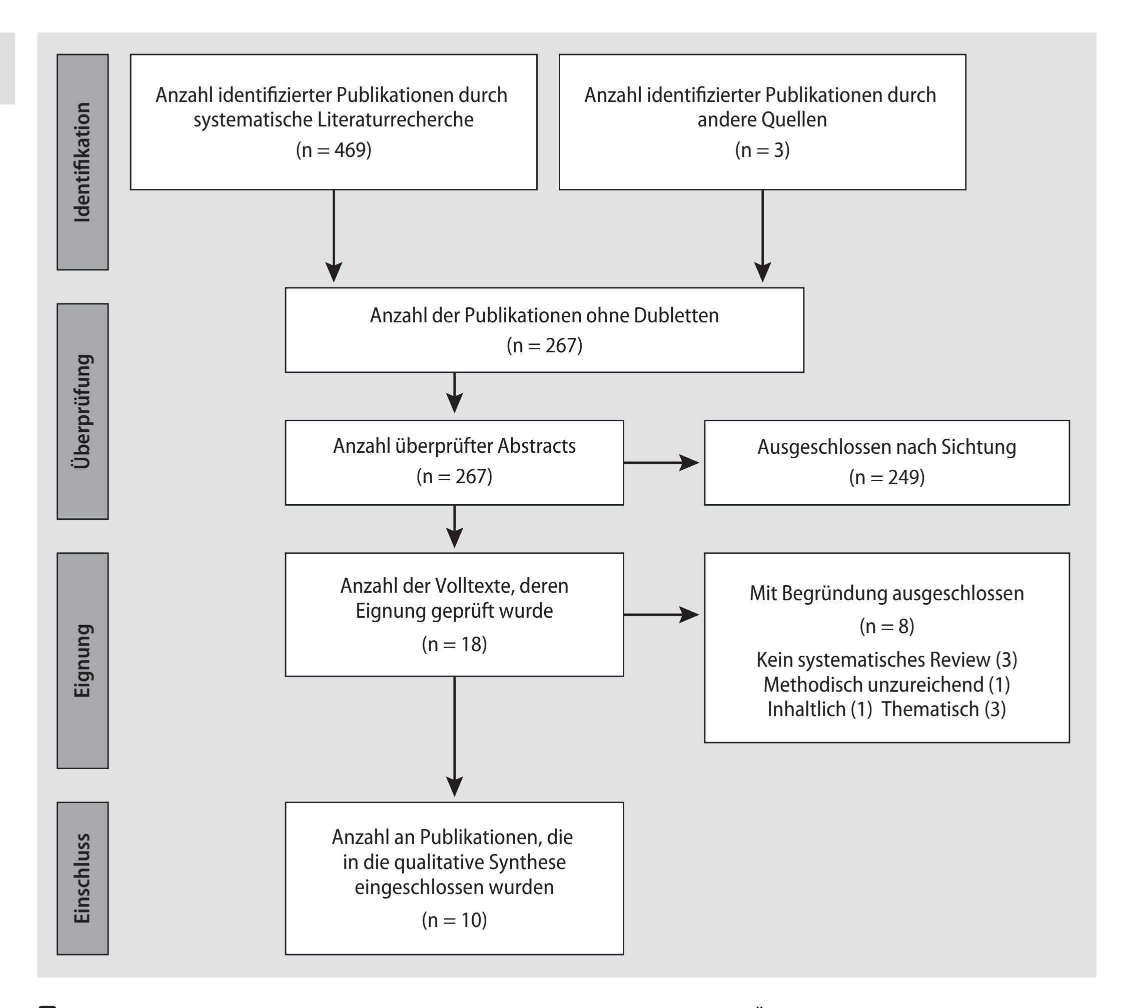


Abb. 3.1 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Kognitive Veränderungen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum“

alle hier berücksichtigten Arbeiten vergeben (OCEBM 2011).

Für die Bewertung der Kohärenz der Studienlage muss zwischen Einzelstudienergebnissen und Befunden der systematischen Übersichtsartikel und Metaanalysen unterschieden werden. Die in den Übersichtsarbeiten inkludierten Einzelergebnisse sind sehr heterogen und zeigen überwiegend inkohärente Befunde, was sich vermutlich auf die große Vielfalt an verwendeten Testparadigmen, Messmethoden und Stichprobencharakteristiken der Einzelarbeiten zurückführen lässt. Erschwerend für die Studienvergleichbarkeit sind große Unterschiede in der Definition, Erfassung und Ausprägung von Variablen wie „Einstiegsalter in den Cannabiskonsum“ (oftmals nicht berücksichtigt), Konsummuster, -dauer, -frequenz und -intensität sowie Dauer der Abstinenzphase und Intoxikationsstatus zum Zeitpunkt der Testung in den einzelnen Primärstudien. Im Gegensatz dazu ergaben die systematischen Reviews und Metaanalysen, auf die wir uns im Weiteren beziehen, weitestgehend kohärente Befunde.

Die aktuelle Studienlage setzt sich mehrheitlich aus Querschnittstudien zusammen. Es mangelt an qualitativ hochwertigen Längsschnittuntersuchungen, die die kognitive Leistungsfähigkeit sowie den neuronalen Status der Studienteilnehmer bereits

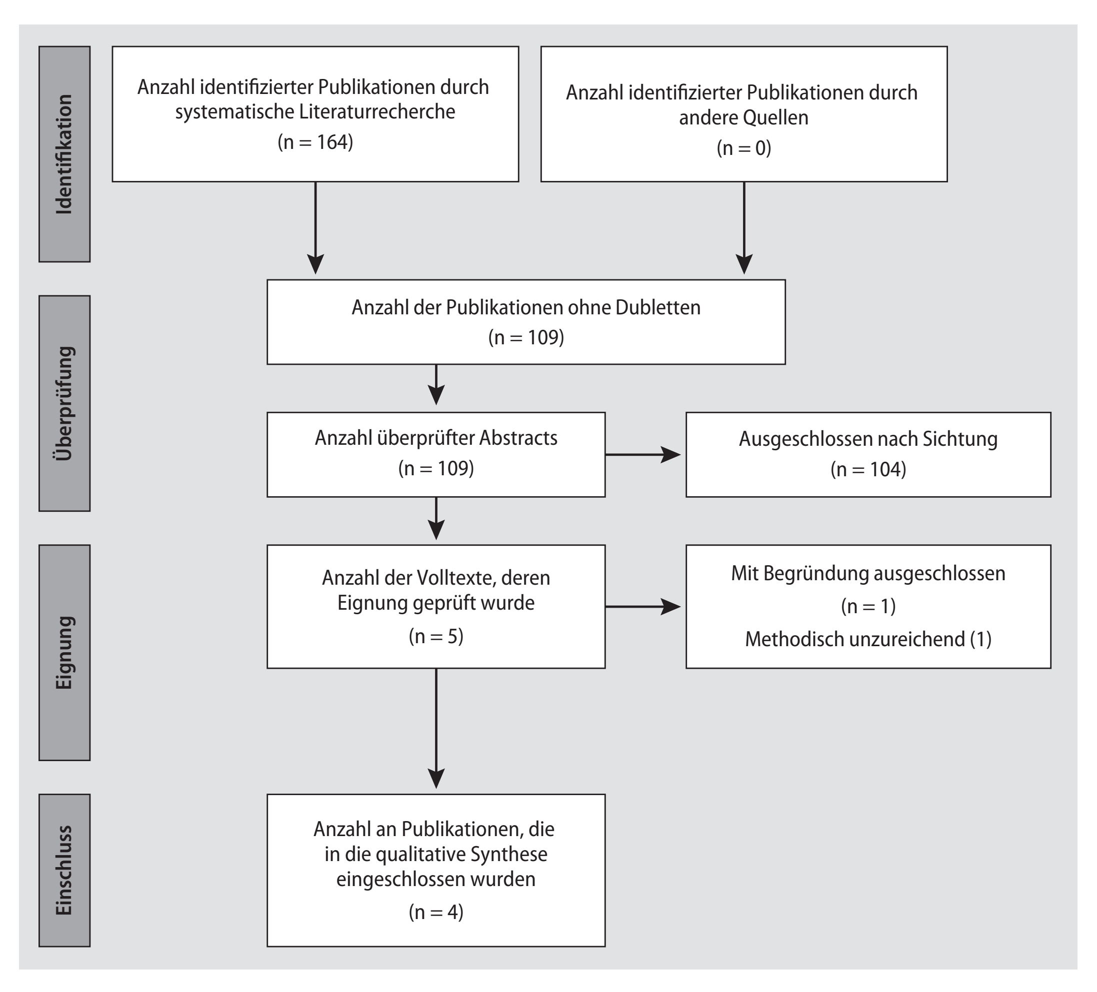


Abb. 3.2 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten Studien zum Thema „Veränderung der Intelligenz im Zusammenhang mit Cannabiskonsum"

vor dem ersten Cannabiskonsum erfassen, um die Aussagekraft der kognitiven und neurobiologischen Befunde, insbesondere nach chronischem Cannabiskonsum, zu erhöhen. Des Weiteren bedarf es qualitativ hochwertiger Longitudinalstudien zur wiederholten Erfassung von kognitiver Leistungsfähigkeit und neuronalen Veränderungen im Verlauf von längerer Cannabisabstinenz, um zu klären, ob cannabisassoziierte Defizite persistent oder reversibel sind bzw. welchen zeitlichen Verlauf die funktionelle/strukturelle Wiederherstellung nimmt.

Die Auswertung der Studien zeigte darüber hinaus, dass die Effekte des Cannabiskonsums auf den IQ in den eingeschlossenen systematischen Reviews nicht berücksichtigt wurden. Zudem ist insbesondere die Erfassung der Intelligenz vor Beginn des Cannabiskonsums ein bedeutender Faktor, um cannabisbezogene Veränderungen von bereits vorab bestehenden Funktionsdefiziten abzugrenzen und identifizieren zu können.

Für die Beantwortung der Frage, ob Cannabiskonsum mit partiellen oder globalen IQ-Defiziten assoziiert ist, ergab sich daher die Notwendigkeit einer zusätzlichen spezifischen De-novo-Literatursuche speziell zu den cannabisassoziierten Effekten auf die Intelligenz unter Einschluss von systematischen Reviews und Längsschnittstudien. Die Suche ergab 164 Studien, von denen 3 systematische

Reviews inhaltlich relevant für die kognitiven und neurostrukturellen Veränderungen im Zusammenhang mit Cannabis waren (Ganzer et al. 2016; Lorenzetti et al. 2016; Solowij und Battisti 2008), sowie 4 longitudinale Kohortenstudien (Fried et al. 2005; Jackson et al. 2016; Mokrysz et al. 2016), die den Effekt von Cannabiskonsum auf die Intelligenzentwicklung prospektiv untersuchten und somit zur Beantwortung der Fragestellung inkludiert wurden. Das PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten Studien zum Thema „Veränderung der Intelligenz im Zusammenhang mit Cannabiskonsum" ist in ◘ Abb. 3.2 dargestellt.

Die Studie von Jackson et al. (2016) ist eine Längsschnittstudie mit Zwillingen aus den USA. Die weiteren Publikationen sind Kohortenstudien aus Kanada (Fried et al. 2005), Neuseeland (Meier et al. 2012) und UK (Mokrysz et al. 2016), in denen der IQ jeweils vor und nach Beginn des Cannabiskonsums erfasst wurde.

Die 4 berücksichtigten Längsschnittstudien wiesen eine gute bis sehr gute methodische Qualität auf und hatten zumeist einen großen Stichprobenumfang: n = 1,038–2,277, außer bei Fried et al. (2005); n = 113 (Details s. unten: ◘ Tab. 3.3). Die entsprechende SIGN-Bewertung war für die Studie von Meier et al. (2012) eine hohe Qualität („++"), für die restlichen Arbeiten (Fried et al. 2005; Jackson et al. 2016; Mokrysz et al. 2016) eine akzeptable Qualität („+") (SIGN 2015). Die Qualität der Evidenz wurde nach OCEBM (2011) als gut bis moderat eingestuft, wobei die 3 Kohortenstudien mit Evidenzgrad 2 (Fried et al. 2005; Meier et al. 2012; Mokrysz et al. 2016), und die Zwillingsstudie mit Evidenzgrad 3 (Jackson et al. 2016) bewertet wurden.

Alle systematischen Reviews, Metaanalysen und Einzelstudien dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN 50-Checkliste (SIGN 2015) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Zunächst erfolgt eine kurze Charakterisierung der eingeschlossenen Studien. Nachfolgend werden die Studienergebnisse dargestellt, in denen die Folgen von Cannabiskonsum auf

- die einzelnen, kognitiven Funktionen sowie
- die Hirnfunktionalität untersucht wurden.

◘ **Tab. 3.1** Definition der hier gewählten Unterteilung der Konsumdauer in akute, chronische und persistierende Effekte. Die Einteilung basiert insbesondere auf der Beschreibung von Broyd et al. (2016)

Effekte	Kennzeichen
Akute Effekte	Experimentelle Administrationsstudien, bei denen Probanden Cannabinoide verabreicht werden (Art der Cannabinoide, z. B. THC, THC + CBD oder Cannabispräparate mit teilweise nicht näher beschriebener THC/CBD-Ratio, sowie Administrationsform variabel) und deren Wirkung auf die Zielvariablen (kognitive Leistung) innerhalb weniger Minuten bis Stunden nach der Exposition erfasst wird
Chronische Effekte	Personen mit regelmäßigem Cannabiskonsum (variable Dauer, Intensität und Häufigkeit des Konsums) werden im Vergleich zu Kontrollgruppe(n) (kein oder geringerer Cannabiskonsum) in entsprechenden Paradigmen getestet; es sollte kein akuter Intoxikationszustand mit Cannabis vorliegen. Dauer der Abstinenz vor dem Testzeitpunkt sehr variabel oder oftmals nicht angegeben
Persistente Effekte	Personen, die einen regelmäßigen Cannabiskonsum hatten, aber aktuell abstinent sind, werden im Vergleich zu Kontrollgruppe(n) in entsprechenden Paradigmen getestet; Abstinenzdauer variiert sehr stark (6 Stunden bis mehrere Wochen oder Jahre) und kann sich bei kürzeren Abstinenzphasen (bis zu einem Monat) mit subakuten Residualeffekten von Cannabis sowie Cannabisentzugssymptomen überlagern

- Abschließend erfolgt eine Zusammenfassung der Befunde zum Einfluss des Geschlechts und des Einstiegsalters in den chronischen Cannabiskonsum auf die cannabisassoziierten Veränderungen.

Bei der Darstellung der Ergebnisse wurde explizit nach Dauer und Art des Cannabiskonsums unterschieden. Für eine übersichtlichere Aufarbeitung der Befunde wurde zwischen akuten, chronischen und nach Abstinenz persistierenden Cannabiseffekten auf die Kognitionsleistung unterschieden, da die Befundlage deutlich mit der Art der Exposition variiert (◘ Tab. 3.1).

Die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse wurden alle aus systematischen Übersichtsarbeiten zusammengestellt, welche ihrerseits eine Vielzahl an heterogenen Einzelstudien thematisch gebündelt und interpretiert haben. Diese Interpretationen beschreiben und vergleichen wir in unserer Evidenzdarstellung, wodurch dem Leser ein bestmöglicher Gesamtüberblick über den aktuellen Wissensstand der Effekte von Cannabis auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowie neurofunktionelle Prozesse vermittelt werden soll. Da diese zusammenfassende Darstellung bereits äußerst komplex ist, wird aus Gründen der Verständlichkeit und Übersichtlichkeit auf die Darstellung von Einzelergebnissen verzichtet. Ausgezeichnete aktuelle Zusammenfassungen mit Beschreibung von Einzelergebnissen finden sich beispielsweise bei Broyd et al. (2016) oder Ganzer et al. (2016) (◘ Tab. 3.2).

Gedächtnisleistung

Die Gedächtnisleistung kann als multidimensionales Konstrukt betrachtet werden, das aufgrund einer zeitlichen und modalitätsspezifischen Unterscheidung in 11 distinkte Gedächtnisdimensionen unterteilt werden kann (Kambeitz et al. 2012). Entlang der zeitlichen Dimension unterscheidet man zwischen prospektivem (in die Zukunft gerichte-

◘ **Tab. 3.2** Tabellarische Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und Kognition“ (geordnet nach Evidenzgrad)

Effekte auf die Kognition					
Studie	**Studientyp**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**
Broyd et al. (2016)	SR	n* = 105 n** = 8252	Thematisch breitester Artikel über allgemeine Effekte von Cannabis auf Gedächtnis, Lernen, Motorik, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Entscheidungsfindung. Fokus auf Verhaltensuntersuchungen und funktionelle Studien mit Verhaltenstestung	Testparadigmen, Grad der Cannabisexposition, Abstinenzdauer sowie die Erfassung von Cannabiskonsumparametern sehr heterogen. Hauptsächlich Querschnittstudien	4
Ganzer et al. (2016)	SR und MA	n* = 38 n** = 2160	Anhaltende neurokognitive Folgen von chronischem Cannabiskonsum nach längerer Abstinenz (>14 Tage). Metaanalytische Berechnung der Effektstärke je Einzeldomain sowie global. Spezielle Berücksichtigung von frühem Konsumbeginn (<18 Jahre) je Domain.	Grad der Cannabisexposition und Definition der Kriterien sehr heterogen. Potenzieller Publikationsbias (17/38 Publikationen aus der gleichen Gruppe) berücksichtigt.	4

3

Tab. 3.2 Fortsetzung

Effekte auf die Kognition					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Schoeler et al. (2016)	MA	n* = 88 n** = 7697	Chronische und Residualeffekte von Cannabis auf multiple Dimensionen der Gedächtnisleistung. Vergleich von Cannabiseffekten in gesunden/nicht psychotischen Konsumenten und denen mit einer psychotischen Störung → Extraktion der Befunde der nicht-psychotischen Studienteilnehmer	Testparadigmen, Messmethoden, und Grad der Cannabisexposition sehr heterogen. Querschnittstudien hauptsächlich aus Europa, Nordamerika, Australien.	4
Wrege et al. (2014)	SR	n* = 13 n** = 224	Thematisch fokussierter SR auf die Effekte von Cannabis auf impulsives Verhalten und funktionelle/strukturelle sowie neuronale Korrelate. Differenzierung zwischen akuten und non-akuten Cannabiseffekten	Kleine Stichprobe, fehlende Kontrolle von begleitendem Konsum anderer Substanzen. Bias von stärkeren Verhaltenseffekten in reinen Verhaltensstudien verglichen mit funktionellen Messstudien.	4
Batalla et al. (2013)	SR	n* = 43 n** = 699	Umfangreicher SR über strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen im Zusammenhang mit Cannabis bei Erwachsenen und Adoleszenten, chronischen Cannabiskonsumenten; funktionellen Veränderungen bei verschiedenen kognitiven Aufgaben. Gender- und Alterseffekte werden berücksichtigt.	Methodische und soziodemographische Unterschiede zwischen den Studien; moderate Stichprobengröße der Einzelstudien. Querschnittstudien erlauben keine Rückschlüsse auf funktionelle oder strukturelle Veränderungen im Gehirn, die bereits vor Konsumbeginn bestanden.	4
James et al. (2013)	SR	n* = 24 n** = 893	Fokussierter SR zur Untersuchung von Cannabiseffekten auf die Hirnstruktur und kognitive Leistung bei Adoleszenten.	Grad der Cannabis-exposition, Abstinenzdauer sowie die Erfassung von begleitendem Konsum anderer Substanzen sehr heterogen. Begrenzte Datenlage.	4

Tab. 3.2 Fortsetzung

Effekte auf die Kognition					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Schreiner und Dunn (2012)	MA	n* = 33 n** = 1.849	Residualeffekte von Cannabis auf neurokognitives Verhalten; 2 MA durchgeführt, eine (33 Studien, n = 1.849 [1010]) zu Residualeffekten bei einer Abstinenzdauer bis zu 24 Tagen, eine zweite MA (13 Studien, n = 775 [388]) zu langfristigen Residualeffekten bei einer Abstinenzdauer >25 Tage.	Cannabisentzugssymptome könnten kognitive Residualeffekte von Cannabis konfundieren. Wenige Studien, kleine Stichprobengrößen und große Variation in Alter/Cannabisexposition für langfristige Residualeffekte.	4
Martin-Santos et al. (2010)	SR	n* = 41 n** = 1.057	Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn nach akutem und chronischem Cannabiskonsum. Unterteilung in akut/non-akute Effekte und mehrere kognitive Funktionsbereiche.	Wenige Studien je Funktionsunterbereich. Erschwerte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse durch unterschiedliche Selektion an untersuchten Zielregionen.	4
Solowij und Battisti (2008)	SR	n* = 24 n** = 1415	Chronische Effekte von Cannabis auf verschiedene Gedächtnisprozesse bei Erwachsenen und Adoleszenten. 7 Studien zu Cannabis- und gleichzeitigem Konsum anderer Drogen nicht berücksichtigt.	Grad der Cannabisexposition, Abstinenzdauer sowie die Erfassung von Cannabiskonsum sehr heterogen.	4
Quickfall und Crockford (2006)	SR	n* = 31 n** = 920	Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn nach akutem und chronischem Cannabiskonsum. Differenzierung zwischen akuten/non-akuten Cannabiseffekten.	Niedrige Ein-/Ausschlusskriterien. Heterogene und teilweise fehlende Angaben zum Grad der Cannabisexposition, Abstinenzdauer und Erfassung von Cannabiskonsumparametern.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

tes), Arbeits-, Kurz- und Langzeitgedächtnis. Hinzu kommt das Erlernen und Wiedererkennen von Informationen. Bis auf das prospektive Gedächtnis kann jede der genannten Gedächtnisdimensionen darüber hinaus modalitätsspezifisch in visuell oder auditiv unterschieden werden.

Für jede der 11 Gedächtnisdimensionen gibt es mindestens 4–9 unterschiedliche Verhaltenstestungen, mit denen die jeweilige Gedächtnisleistung erfasst werden kann. Hieraus ergibt sich ein äußerst heterogenes Paradigmenspektrum für den Bereich der Lern- und Gedächtnisleistungen. Unterschiede in der Paradigmenwahl und der damit verbunde-

nen Untersuchung bestimmter mnemonischer Teilleistungen tragen deutlich zur Heterogenität der Studienbefunde bei, die im Zusammenhang mit Cannabiskonsum gefunden wurden. Häufig verwendete Paradigmen sind beispielsweise der Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Wechsler Memory Scale (WMS), California Verbal Learning Test (CVLT), Sternberg Paradigma, Block-Tapping Test, n-back Test, Zahlenspannen-Test, Trail Making Test oder CANTAB (eine detaillierte Übersicht findet sich bei Schoeler et al. 2016 im Zusatzmaterial/Supplement).

Gedächtnisleistung

- Störungen der Gedächtnisleistung gehören mit zu den prominentesten und durchweg konsistent beobachtbaren Defiziten, welche durch den Cannabiskonsum hervorgerufen werden. Am besten untersucht sind hierbei vor allem Störungen des verbalen Lernens und Gedächtnisses sowie prospektive Gedächtnisprozesse (z. B. Handlungsplanung und adäquates Erinnern der intendierten Handlung) (Broyd et al. 2016; Schoeler et al. 2016). Nachfolgend werden jeweils die akuten und chronischen Konsequenzen des Cannabiskonsums auf die Gedächtnisleistung getrennt dargestellt.

Akute Effekte

Einheitliche Defizite beim Abrufen von Gedächtnisinhalten (direktes Abrufen oder verzögertes Abrufen) sowie der Wiedererkennungsleistung (insbesondere im verbalen Kontext, z. B. Erinnern an Wortlisten) konnten in 11 von 11 Studien aufgezeigt werden, in welchen Probanden akut Cannabispräparate oder THC verabreicht wurden (experimentelle Administrationsstudien) (Broyd et al. 2016). Die Art der Verabreichung (z. B. intravenös, oral, inhaliert) sowie die verabreichten Substanzen (z. B. THC, Cannabispräparate mit Mischverhältnis aus THC und Cannabidiol [CBD]) variierten dabei stark, und dennoch zeigten sich vergleichbare Defizite in der Gedächtnisleistung.

Des Weiteren berichten die Studien von teilweise dosisabhängigen Gedächtnisdefiziten (D'Souza et al. 2004), stärkeren Störungen der Gedächtnisleistung nach akuter Cannabinoidgabe bei Gelegenheitskonsumenten im Vergleich zu chronischen Cannabiskonsumenten (erklärbar durch Toleranzeffekte; s. auch ► Abschn. 3.1.3.3) (D'Souza et al. 2008) sowie möglichen protektiven Effekten von CBD (im Fall der Verabreichung von THC und CBD oder dem Konsum von Cannabispräparaten mit beiden Inhaltsstoffen) auf cannabisinduzierte Leistungsdefizite (Englund et al. 2013; Morgan et al. 2010).

Etwas weniger kohärent zeigte sich dagegen die Datenlage zu akuten Störungen des Arbeitsgedächtnisses, welches für kurzfristige Informationsspeicherung und -modulationen zuständig ist. Da für die Erfassung der Arbeitsgedächtnisleistung eine Vielzahl von unterschiedlichen Testparadigmen verwendet wurde, ist die Vergleichbarkeit und Interpretation der cannabisassoziierten Effekte erschwert. Es fanden sich in 6 von 20 Studien Defizite im Arbeitsgedächtnis, 4 berichteten keine Defizite und 10 lediglich bedingte Störungen der Gedächtnisleistung (z. B. Defizite des direkten, aber nicht des verzögerten Informationsabrufs; gezielte Störung der Akquisition oder des Abrufens von Gedächtnisinhalten) (Broyd et al. 2016).

Chronische Effekt

Generell zeigten sich durchaus vergleichbare Konsequenzen nach akutem und chronischem Cannabiskonsum auf Lernen und Gedächtnis (Solowij und Battisti 2008). Eine durchgehend konsistente Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnisprozessen nach chronischem Cannabiskonsum konnte in mehr als 40 Einzelstudien nachgewiesen werden (Übersicht in Broyd et al. 2016; Ganzer et al. 2016; James et al. 2013; Schoeler et al. 2016; Schreiner und Dunn 2012; Solowij und Battisti 2008), wohingegen lediglich 2 Studien kein Gedächtnisdefizit nach chronischem Konsum berichteten (Übersicht in Broyd et al. 2016).

In der Metaanalyse von Schoeler et al. (2016), welche über 70 Einzelstudien erfasste, zeigte sich eine signifikante Beeinträchtigung der globalen Gedächtnisleistung bei chronischen Cannabiskonsumenten im Vergleich zu naiven Kontrollproban-

den (Effektstärke Cohen's d = 0,27; p <0,0001) sowie für die meisten der untersuchten Einzeldimensionen der Gedächtnisleistung (insbesondere prospektives Gedächtnis, verbales Gedächtnis und Lernen, Wiedererkennungsleistung und Arbeitsgedächtnis).

Erfolgte eine gezielte Analyse nur über Studien mit gleichem Testparadigma und damit erhöhter Homogenität, erhöhte sich die Effektstärke zudem noch weiter (d = 0,52; insbesondere verbales Gedächtnis). Schoeler et al. (2016) berichteten zudem von einer zunehmend verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit mit ansteigender Dauer der Abstinenz, stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen bei regelmäßigen, starken Cannabiskonsumenten („heavy user") im Vergleich zu Gelegenheitskonsumenten („moderate/light user") und einem schwachen Zusammenhang zwischen langer Konsumdauer und schlechter Gedächtnisleistung. Eine verstärkte Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung und des Arbeitsgedächtnisses durch höheren Cannabiskonsum (starker, regelmäßiger, langfristiger Konsum) wurde auch in weiteren Studien bestätigt (Broyd et al. 2016; Solowij und Battisti 2008).

Solowij und Battisti (2008) berichten zudem von vermehrten Defiziten chronischer Cannabiskonsumenten bei höheren kognitiven Anforderungen. Längere Reaktionszeiten und eine geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit der Konsumenten bei diesen Aufgaben lässt eine verminderte Effizienz von neuronalen Prozessen vermuten, zudem könnten höhere kognitive Anforderungen Kompensationsmechanismen erschöpfen, die eventuell bei weniger fordernden Paradigmen greifen (Solowij und Battisti 2008). Darüber hinaus ergab die Metaanalyse von Schoeler et al. (2016) keine modulierenden Effekte eines zusätzlichen Substanzgebrauchs (Alkohol und Nikotin).

Ein interessanter Befund zeigte sich zudem bei der Betrachtung des Publikationszeitraums für die Auswertung der Konsequenzen des chronischen Cannabiskonsums. Die Analyse zeigte deutliche Unterschiede bezüglich der Effekte des Cannabiskonsums bei chronischen Konsumenten in Abhängigkeit vom Publikationsjahr; d. h. aktuellere Studien berichteten durchweg größere Gruppenunterschiede (vor dem Jahr 2000: Effektgröße d = 0,12, nach 2000: d = 0,31) (Schoeler et al. 2016).

Persistierende Effekte nach Cannabisabstinenz

Die Datenlage zu möglichen persistierenden Konsequenzen chronischen Cannabiskonsums auf die Gedächtnisleistung, über den Konsumzeitraum hinaus, ist heterogen und oftmals schwer zu interpretieren. Häufig wurden lediglich kurze Abstinenzzeiten erfasst, und die Abstinenzdauer der Probanden variiert zwischen den Studien, was einen Vergleich der Befunde immens erschwert (s. hierzu auch „Exekutivfunktionen" in ► Abschn. 3.1.3.3).

Durch ihre lipophilen Eigenschaften verbleiben Cannabinoide über eine längere Zeit im Fettgewebe und können auch nach Beendigung des Konsums noch für mehrere Stunden bis Tage im Körper nachgewiesen werden (Huestis 2007; Sharma et al. 2012) (s. auch unten: „Exekutivfunktionen" in ► Abschn. 3.1.3.3). Ganzer et al. (2016) berichteten, dass 7 von 16 untersuchten Gedächtnisstudien eine Beeinträchtigung der Akquisition, Speicherung und des Abrufens von Gedächtnisinhalten nach mehr als 14-tägiger Cannabisabstinenz zeigten (mittlerer Effekt r = 0,229). Die Ergebnisse des systematischen Reviews von Broyd et al. (2016) zeigen allerdings, dass in einem Großteil der inkludierten Studien keine persistierenden Gedächtnisdefizite gefunden wurden und sich eine Verbesserung oder Wiederherstellung der Gedächtnisleistung mit längerer Cannabisabstinenz zeigte (15 Studien von 20).

Allerdings gab es auch Berichte über selektive Beeinträchtigungen des Arbeits- und Langzeitgedächtnisses nach mehreren Wochen und sogar bis über ein Jahr Abstinenz nach Beendigung des Cannabiskonsums (Broyd et al. 2016). Dies wird auch durch die Metaanalyse von Schreiner und Dunn (2012) unterstützt. Hier zeigte sich ein globales kognitives Defizit bei Cannabiskonsumenten mit einem Abstinenzzeitraum von maximal 25 Tagen (Hedge's g = −0,29; p = 0,001) sowie signifikante Defizite in den meisten kognitiven Einzeldomänen (inklusive Lernen und Gedächtnis), allerdings nicht mehr nach Abstinenzphasen von über einem Monat. Weder das Alter der Konsumenten noch die Dauer des Cannabiskonsums zeigten hier einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse.

Aufmerksamkeit

Bei der Aufmerksamkeitsleistung unterscheidet man zwischen selektiver (fokussierter), geteilter und andauernder Aufmerksamkeit (Vigilanz), welche jeweils mit unterschiedlichen Messverfahren erfasst werden können. Klassische Paradigmen der fokussierten Aufmerksamkeitsleistung sind visuelle Suchtests, Trail Making Test A/B, Zahlen-Symbol-Test (SDMT) oder einfache Tests der Reaktionszeit.

Geteilte Aufmerksamkeit wird mit Doppelaufgaben getestet, die parallel zu bearbeiten sind (z. B. erforderliche Reaktion, sobald zweimal der gleiche Ton erfolgt oder Kreuze auf dem Bildschirm ein Viereck bilden) mit Paradigmen wie dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) oder dem Divided Attention Test (DAT).

Daueraufmerksamkeitstests erfordern Konzentration und adäquate Reaktionen über eine längere Testspanne (4–30 Minuten) in einer reizarmen und monotonen (Vigilanz) oder „belebteren" Testbedingung mit vielen Zielreizen und Distraktoren und werden beispielsweise mit dem Sustained Selective Attention Test (TOSSA), dem Continuous Performance Test (CPT) oder dem Computerized Attention and Concentration Tests (COMPACT) für Vigilanz oder Konzentration erfasst.

Aufmerksamkeit (Vigilanz)

- Störungen von Aufmerksamkeitsprozessen zählen ebenfalls neben den Störungen der Gedächtnisleistung zu den oftmals berichteten Konsequenzen des Cannabiskonsums. Die meisten Studien verwendeten für die Testung visuelle Aufmerksamkeitsparadigmen.

Akute Effekte

Eine akute Cannabis- oder THC-Exposition führte in 13 von 16 Studien zu einer Reduzierung der fokussierten und geteilten Aufmerksamkeit sowie zu einer Verminderung der Dauer der Aufmerksamkeitsleistung. Die Befunde zeigen oftmals dosisabhängige Effekte der Cannabisexposition. In Studien, die nur geringe Aufmerksamkeitsstörungen beschrieben, könnten allerdings Toleranzeffekte (abhängig von der vorherigen Cannabiserfahrung der Probanden) eine modulierende Rolle gespielt haben (Broyd et al. 2016).

Chronische und persistierende Effekte

Eine Vielzahl von Studien belegten Störungen der Aufmerksamkeitsleistung nach chronischem Cannabiskonsum in vielen unterschiedlichen Bereichen (z. B. Vigilanz, geteilte Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuelles Suchen und Nachverfolgen), wenngleich diese Studien eine hohe Variabilität bezüglich Konsumstärke, -dauer und dem Zeitraum der Abstinenz aufweisen (Broyd et al. 2016). Bei Broyd et al. (2016) zeigten sich in 7 Studien Aufmerksamkeitsdefizite bei chronischen Cannabiskonsumenten, 3 berichteten gemischte Ergebnisse (z. B. Beeinträchtigung nur in selektiven Tasks, Beeinflussung durch Genotyp etc.), und 5 zeigten keine Unterschiede. Ganzer et al. (2016) berichten, dass 5 von 10 analysierten Studien Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsleistung durch chronischen Cannabiskonsum nach mehr als 14 Tagen Abstinenz finden (mittlerer Effekt $r = 0{,}273$).

Die Studienlage bezüglich persistierender Cannabiseffekte auf die Aufmerksamkeitsleistung ist heterogener. Broyd et al. (2016) schlussfolgerten aus der heterogenen Datenlage von mehr als 12 Studien, dass eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsleistung für bis zu 30 Tage oder mehr nach Beendigung des Cannabiskonsums persistiert, hierbei aber von einem Residualeffekt ausgegangen werden kann, welcher sich mit anhaltender Abstinenz abschwächt.

Zu einem vergleichbaren Befund kommt auch die Metaanalyse von Schreiner und Dunn (2012), in welcher sich kumulativ keine Aufmerksamkeitsdefizite nach längerer Abstinenz zeigten, jedoch noch signifikante Unterschiede bis 25 Tage nach Beendigung des Cannabiskonsums ($g = -0{,}36$, $p < 0{,}001$) bestanden. Eine nähere Betrachtung der 9 Einzelergebnisse zu den langfristigen Residualeffekten von Cannabis auf die Aufmerksamkeitsleistung im Forest-Plot der Metaanalyse macht allerdings auch deutlich, dass trotz eines metaanalytischen Negativbefunds in 4 der Studien eine deutlich schlechtere Leistung bei ehemaligen Cannabiskonsumenten berichtet wurde.

Exekutivfunktionen

Exekutivfunktionen beziehen sich auf höhere, übergeordnete kognitive Funktionen, die Steuerungs- oder Leitungsprozesse beinhalten. Sie spielen für die selbstständige Lebensführung des Menschen eine zentrale Rolle, da sie maßgeblich an der Regulation von Verhaltenssteuerung und -flexibilität, Aufgabenplanung und dem Problemlösen beteiligt sind.

Welche Funktionen genau unter den Dachbegriff der Exekutivfunktionen gefasst werden, ist umstritten und abhängig von der jeweiligen „Schule" (Chan et al. 2008). So wird beispielsweise Inhibition als Teil der Exekutivfunktion verstanden, oder auch separat gestellt, oder es werden Arbeitsgedächtnis und Daueraufmerksamkeit als Exekutivfunktion betrachtet. Die Zuordnung der einzelnen Funktionsleistungen zu den Exekutivfunktionen variierte demnach auch stark zwischen den systematischen Reviews. Für die vorliegende Analyse wurden Inhibition, Handlungsplanung, Schlussfolgern, Interferenzkontrolle und Problemlösen mit erfasst (Broyd et al. 2016).

So vielfältig die Exekutivfunktionen im Einzelnen sind, so unterschiedlich sind auch die Testparadigmen und die Teilfunktionen, die damit erfasst werden. Regellernen und Regelumkehr wird beispielsweise beurteilt mit dem Wisconsin Card Sorting Test oder dem Brixton Spacial Anticipation Test gemessen, Abstraktion mit Raven's Standard Progressive Matrices (SPM) oder Matrix Reasoning Test, Inhibitionsverhalten mit dem Stroop-Test oder Hayling Sentence Completion Test, Handlungsplanung mit dem Tower-of-London Test oder dem Trail Making Test B, und Problemlösen mit dem Block Design Test, um nur ein paar der verwendeten Paradigmen zu nennen.

Die allgemeine Datenlage zu akuten und chronischen Cannabiseffekten auf die Exekutivfunktionen war insgesamt inkonsistent. Den Exekutivfunktionen werden mehrere heterogene Unterbereiche zugeordnet, welche teilweise auch unterschiedlich neuronal vermittelt werden (z. B. Planen, Schlussfolgern, Problemlösen, Inhibition und Interferenzkontrolle) und daher auch unterschiedlich durch den Cannabiskonsum beeinflussbar erscheinen. Die Konstellation inkonsistenter Studienergebnisse kombiniert mit der hohen Heterogenität der angewandten Testverfahren und der Auswahl der Testpersonen erlaubt daher aktuell keine reliablen Rückschlüsse bezüglich der Effekte des Cannabiskonsums auf die Exekutivfunktionen.

Akute Effekte

Die Analyse von Broyd et al. (2016) von insgesamt 26 Studien zu akuten Cannabiseffekten auf alle Exekutivfunktionen ergab insbesondere konsistente Beeinträchtigungen für die Inhibitionsfähigkeit. Hier zeigte sich durchgehend in allen 4 inkludierten Studien eine Verschlechterung der Inhibition durch akute Gabe von THC (Übersicht in Broyd et al. 2016). Dies äußerte sich in erhöhten Reaktionszeiten auf Stoppsignale in Go/No-Go oder Stopp-Reaktionszeit-Paradigmen. Bei Studien mit vergleichbaren Verhaltenstestungen zur Handlungsplanung, zum Schlussfolgern, und zur Interferenzkontrolle zeigten sich in 6 Studien Beeinträchtigungen, wohingegen 4 Studien keine akuten negativen Auswirkungen von THC berichten, unabhängig von der Konsumvorerfahrung der Probanden (Broyd et al. 2016).

Weder die Applikation von THC, CBD oder die Kombination beider Cannabinoide (Englund et al. 2013), noch die Gabe von Dronabinol beeinträchtigte das Problemlöseverhalten (Ranganathan et al. 2012). Diese Befunde nach akuter experimenteller Cannabisexposition beruhen möglicherweise auf Unterschieden in der Konsumerfahrung der Probanden (Gewöhnung), Dosis, Zusammensetzung der Cannabispräparate (THC, CBD) sowie der Art der Verabreichung.

Chronische und persistierende Effekte

Chronischer Cannabiskonsum bewirkt offenbar weniger konsistente Effekte auf die Inhibition als akute Exposition, die Datenlage bei Broyd et al. (2016) zeigte sich hierzu gemischt: In 4 Studien zeigten sich Effekte des chronischen Cannabiskonsums auf die Inhibition, 4 berichteten von keinem Effekt, und in einer Studie zeigten sogar Cannabiskonsumenten eine verbesserte Inhibition. Wrege et al. (2014) berichten ebenfalls von keinen signifikanten Unterschieden in allen 11 inkludierten Studien zu den Effekten von Cannabis auf die Leistung in Inhibitionsparadigmen. Allerdings zeigten sich bei chronischen Cannabiskonsumenten vermehrt Aktionsfehler („commission errors") und verrin-

gerte Reaktionszeiten im Vergleich zu Kontrollprobanden (Gruber et al. 2012; Hester et al. 2009).

Im Hinblick auf Planen, Schlussfolgern, Problemlösen und Interferenzkontrolle zeigte sich bei Broyd et al. (2016) in 8 inkludierten Studien kein Effekt durch chronischen Cannabiskonsum auf die Exekutivfunktionsleistung. 11 Studien berichteten von Störungen durch den Konsum.

Interessanterweise bezogen sich jene Studien, in welchen Störungen der Exekutivfunktionen beschrieben wurden, durchgehend auf Probanden mit höherem Altersdurchschnitt (>30 Jahre) (Broyd et al. 2016). Dies zeigte sich auch für langfristige Konsequenzen. Hier fanden sich in 3 Abstinenz-Studien (variable Abstinenzdauer je nach Studie) mit jüngeren Probanden (variables Alter je nach Studie) keine Effekte, eine Studie zeigte dagegen keine Verbesserung der Exekutivfunktion bei jugendlichen Cannabiskonsumenten nach Abstinenz (Roten et al. 2015), wohingegen persistierende Störungen der Exekutivfunktionen bei älteren Probanden nach über 28 Tagen Abstinenz (Alter der Probanden: 35–50 Jahre) (Thames et al. 2014) und nach 12-monatiger Abstinenz (Alter der Probanden: 38–51 Jahre) (Lyons et al. 2004) beobachtet wurden.

Die Metaanalyse von Schreiner und Dunn (2012) berichtete von signifikanten Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen bei Cannabiskonsumenten mit <25-tägiger Abstinenz in Studien zum Regellernen und der Verhaltensflexibilität (Wisconsin Card Sorting Test), der Interferenzkontrolle (Stroop Test), dem logischen Denken (Ravens Matrizentest) und exekutiver Kontrolle (Trail Making Test, Teil B). Diese Defizite scheinen allerdings nicht langfristig zu persistieren, da keine Leistungsbeeinträchtigung nach dem Zeitraum einer 25-tägigen Cannabisabstinenz mehr berichtet wurde (Schreiner und Dunn 2012). Ganzer et al. (2016) beschreiben in 10 von 16 untersuchten Studien Beeinträchtigungen der Exekutivfunktion nach mehr als 14-tägiger Abstinenz (mittlerer Effekt $r = 0{,}294$).

Psychomotorische Funktionen

Psychomotorik umfasst bewusst regulierbare, zielgerichtete motorische Prozesse, welche Bewegungen, Haltungen und Tonus einschließen. Im Vordergrund steht dabei eine enge Vernetzung der Bewegung mit Wahrnehmung und kognitiven Prozessen. Die Psychomotorik ist eine wichtige Komponente unseres Alltagslebens, da diese Prozesse für alltägliche Aufgaben benötigt werden (Autofahren, Bedienen von Maschinen etc.). Meistens wird die (motorische) Bearbeitungsgeschwindigkeit gemessen mit Paradigmen wie dem Finger Tapping Test, Grooved Pegboard, Zahlen-Symbol-Test oder Critical Tracking Task (CTT), aber auch die Genauigkeit der Wahrnehmung und Motorik kann mit dem Rey-Osterrieth Complex Figure Test oder dem Block Design Test erfasst werden.

Akute Effekte

Die Datenlage zu akuten Störungen der Psychomotorik zeigt sich durchgehend homogen (Broyd et al. 2016): 5 von 5 Studien berichten, dass bei Gelegenheitskonsumenten die Einnahme von geräuchtem oder vaporisiertem Cannabis zur Beeinträchtigung von CTT, Reaktionszeiten und motorischer Kontrolle führt. Bei starken Konsumenten führten hohe Dosen an geräuchtem Cannabis in einer Studie zu mehr Fehlern in einem virtuellen Labyrinthtest, aber in 2 weiteren Studien nicht zu Störungen von CTT.

Die orale oder intravenöse Gabe von THC, Dronabinol und Nabilon beeinträchtigte psychomotorische Leistungen in 7 von 8 untersuchten Studien (Übersicht in Broyd et al. 2016). Die orale Gabe von THC und CBD (Nabiximols; eine Studie) zeigte dagegen keinen Effekt auf die Psychomotorik (Schoedel et al. 2011).

Chronische und persistierende Effekte

Auch für die Psychomotorik zeigte sich wiederum ein sehr gemischtes Bild für die chronischen Effekte. Broyd et al. (2016) beschreiben inkonsistente Befunde nach chronischem Cannabiskonsum: 4 Studien berichteten eine Störung psychomotorischer Leistungen, 2 berichteten keinen Effekte, und 1 Studie zeigte eine Verbesserung der Psychomotorik nach Cannabiskonsum auf. Persistierende Veränderungen der psychomotorischen Leistung zeigten sich in keiner der inkludierten Studien (Broyd et al. 2016).

Dies deckt sich teilweise mit den Ergebnissen aus Schreiner und Dunn (2012). Hier finden sich bei einer kürzeren Abstinenzphase (<25 Tage) zwar

signifikante Defizite bei motorischen Aufgaben ($g = -0{,}34$; $p < 0{,}01$), nicht aber bei perzeptuell-motorischen Aufgaben oder einfachen Reaktionszeittestungen. Nach einer andauernden Abstinenz von >25 Tagen werden keine bleibenden Störungen beschrieben (Schreiner und Dunn 2012).

Ganzer et al. (2016) beschrieben einen sehr starken Effekt für die Auswirkungen chronischen Cannabiskonsums auf die Psychomotorik (Defizite in 4 von 5 Studien) nach einer Abstinenzphase von >14 Tagen ($r = 0{,}478$).

Entscheidungsfindung

Eine Vielzahl an Sinneswahrnehmungen wird in jeder Sekunde vom menschlichen Gehirn aufgenommen und prozessiert. Einige dieser verarbeiteten Informationen erfordern zudem die Initiierung adäquater Reaktionen und damit die (bewusste oder unbewusste) Wahl zwischen verschiedenen Alternativen. Dieser kognitive Entscheidungsfindungsprozess ist höchst komplex und von einer Vielzahl von Faktoren beeinflussbar (z. B. emotionaler Zustand, Belohnungssensitivität, motivationale Prozesse, Impuls- und Selbstregulationsfähigkeit). Entsprechend vielschichtig sind die in Humanstudien verwendeten Testparadigmen. Im Kontext des Cannabiskonsums wurden hier oftmals Paradigmen verwendet, welche Belohnungskomponenten involvieren.

Wie in weiteren Kapiteln beschrieben (s. Kap. 1 und ► Abschn. 4.3), übt das eCB-System einen bedeutenden modulatorischen Einfluss auf Belohnungsprozesse und Belohnungsempfinden aus (Schneider et al. 2015). Dies erschwert demnach eine Trennung der Konsequenzen des Cannabiskonsums für die rein kognitive Domäne von Entscheidungsprozessen von Effekten auf die Belohnungssensitivität. Verwendete Paradigmen sind oftmals der Iowa Gambling Task, Delay Discounting Paradigmen sowie Verhaltenstestungen zum Risikoverhalten (Broyd et al. 2016).

Akute Effekte

In 4 von 7 Studien wirkte sich die akute Gabe von THC negativ auf die Entscheidungsfindung aus, insbesondere durch Störungen der Belohnungssensitivität und ein erhöhtes Risikoverhalten (Broyd et al. 2016).

Chronische und persistierende Effekte

Die Datenlage für langfristige und mögliche persistierende Effekte des Cannabiskonsums zeigte sich durchmischt. In 9 von 17 Studien, die von Broyd et al. (2016) analysiert wurden, fanden sich Defizite in der Entscheidungsfindung bei chronischen Cannabiskonsumenten, mit einer verminderten Verlustsensitivität bei gleichzeitiger Erhöhung der Sensitivität gegenüber Gewinnen (Fridberg et al. 2010). Allerdings berichteten weitere Studien keine klaren Gruppenunterschiede. Ein ähnliches Bild zeichnet sich nach einer Abstinenzphase ab.

Die bei Wrege et al. (2014) inkludierte Studie von Bolla et al. (2005) belegt eine erhöhte Belohnungssensitivität und Risikobereitschaft bei 11 starken Cannabiskonsumenten nach 28 Tagen Abstinenz. Unter Beachtung der geringen Fallzahl zeigte sich hier ein Defizit in der ausgewogenen Wahrnehmung von Belohnungs-/Bestrafungsprozessen.

Langfristige Effekte des Cannabiskonsums auf das Risikoverhalten zeigten sich nach 2-monatiger Abstinenz verstärkt bei adoleszenten Konsumenten (Hanson et al. 2014). Zudem schien das Ausmaß des vorherigen Konsums eine Rolle für die Effekte auf die Entscheidungsfindung bei Konsumenten nach 25-tägiger Abstinenz (Verdejo-Garcia et al. 2007) zu spielen. Negativbefunde zeigten sich bei aktuellen Cannabiskonsumenten in 3 Studien (Broyd et al. 2016).

Intelligenz

Intelligenz bezeichnet nach Wechsler die zusammengesetzte Fähigkeit eines Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umwelt wirkungsvoll auseinander zu setzen (Wechsler 1944). Der Begriff „Intelligenz“ bezieht sich auf ein Konstrukt, das darauf abzielt, verschiedene kognitive Fähigkeiten und Prozesse in ein globales Gesamtmaß zu integrieren. Der resultierende IQ kann sich auf verschiedene Domänen beziehen (z. B. mathematischer, sprachlicher, technischer, musischer, sozialer und emotionaler IQ). Auch wenn diese Reduktion durchaus auch Nachteile beinhaltet, so ermöglicht sie doch den interindividuellen sowie intraindividuellen Vergleich der Effekte von Störvariablen, wie beispielsweise dem Cannabiskonsum (◘ Tab. 3.3).

Tab. 3.3 Tabellarische Übersicht der analysierten Longitudinalstudien zum Thema „Cannabis und Intelligenz" (geordnet nach Evidenzgrad)

Studie	Studien-typ	Zielgruppe	Anzahl	Ergebnisse	Limitationen	Evidenz-grad
Effekte auf die Intelligenz						
Mokrysz et al. (2016)	PLS	Kohorte mit unterschiedlicher kumulativer Cannabisexposition naiv, <5, 5–19, 20–49, >50 × konsumiert mit 15 Jahren	naiv n = 1709 <5 n = 248 5–19 n = 133 20–49 n = 71 ≥50 n = 74	Moderater Cannabiskonsum mit 15 Jahren führt nicht zu kognitivem Abfall mit 15 Jahren. Signifikante negative Korrelation von höherem kumulativem Cannabiskonsum und niedrigerem IQ mit 15 Jahren (nur wenn IQ mit 8 Jahren berücksichtigt) sowie schlechterer Schulleistung mit 16 Jahren. IQ war in >50-Gruppe durchschnittlich 2,9 Punkte niedriger. Konsum anderer Drogen schwächte Assoziation zwischen Cannabis und IQ/Schulleistung ab, stärkster Effekt für Nikotin.	Tatsächliche Konsummenge nicht berücksichtigt (nur Gelegenheiten). Relativ kurze Cannabiskonsumdauer schränkt Aussage zu langfristigen Effekten ein. Geringe kumulative Cannabisexposition	2
Meier et al. (2012)	PLS	Geburtskohorte mit unterschiedlicher Cannabisexposition (naiv, nicht abhängig, abhängig an 1, 2 oder 3 und mehr [3+] Messzeitpunkten)	naiv n = 242 n.a. n = 479 1 n = 80 2 n = 35 3+ n = 38	Intraindividueller Vergleich von IQ mit 7–13 Jahren und 38 Jahren zeigt deutlich stärkere IQ-Defizite bei persistenteren Cannabisnutzern. Durchschnittlich 8 IQ-Punkte in der stärksten Konsumentengruppe. Cannabiseffekt bleibt trotz Kontrolle von Nikotin, Alkohol und weiteren Faktoren signifikant. Beginnt starker Cannabiskonsum in der Adoleszenz, persistieren IQ-Defizite auch nach längerer Abstinenz (nicht bei adultem Konsumbeginn).	Relativ hohe Cannabisexpostion.	2

Tab. 3.2 Fortsetzung

Studie	Studientyp	Zielgruppe	Anzahl	Ergebnisse	Limitationen	Evidenzgrad
Effekte auf die Intelligenz						
Fried et al. (2005)	PLS	Kohorte mit unterschiedlicher Cannabisexposition (naiv, moderat, stark, ehemals regelmäßig)	naiv n = 59 moderat n = 19 stark n = 19 ehemals n = 16	Starke (≥5 Joints/Woche) aktuelle Cannabiskonsumenten, aber nicht moderate oder frühere, zeigten niedrigeren IQ und Gedächtnisleistung mit 17–21 Jahren. Unter Berücksichtigung der IQ-Leistung mit 9–12 Jahren signifikante Verschlechterung von IQ, Gedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei aktuellem starkem Cannabiskonsum. Intensität des früheren Cannabiskonsums hatte keinen Einfluss auf IQ >transienter Effekt.	Kleine Stichprobe. Beschränkte Aussage zu langfristigen Effekten (über späte Adoleszenz hinaus).	2
Jackson et al. (2016)	PZS	2 sehr diverse Zwillingskohorten mit unterschiedlicher kumulativer Cannabisexposition eines Zwillings (naiv, >30 ×, täglich)	naiv n = 314 (K1)/ n = 1455 (K2) Cannabiskonsum n = 475 (K1)/ n = 822 (K2)	Verglichen zum IQ mit 9–12 Jahren hatten Cannabiskonsumenten einen signifikanten IQ-Abfall (3–4 Punkte) mit 17–20 Jahren, allerdings nicht mehr, wenn für andere Drogen kontrolliert wurde. Kein Effekt von Konsummenge, -frequenz oder Dosis-Wirkung von Cannabis sowie Zwillings-IQ. Demographische/soziale Unterschiede der beiden Stichproben erhöhen Generalisierbarkeit der Befunde.	Hohe Drop-out-Raten. Keine Unterscheidung zwischen aktuellen/ehemaligen Cannabiskonsumenten. Beschränkte Aussage zu langfristigen Effekten (über späte Adoleszenz hinaus).	3

PLS = prospektive Längsschnittstudie; PZS = prospektive Zwillingsstudie; n. a. = nicht abhängig

Akute Effekte

Keine der 4 inkludierten Studien untersuchte die akute Auswirkung von Cannabis auf die Intelligenz, sodass hierzu keine Aussage möglich ist. Um jedoch potenziell beeinträchtigende Effekte von akutem Cannabiskonsum auf die Leistungsmessung zu vermeiden, wurde in der Studie von Meier et al. (2012) der Cannabiskonsum der letzten 24 Stunden sowie der Woche vor der Intelligenztestung als Kontrollvariable bei der Berechnung eingeschlossen. Und auch Fried et al. (2005) versuchten durch den experimentellen Ablauf, die Befragung sowie eine Auffälligkeitskontrolle durch den Experimentator sicherzustellen, dass für wenigstens 9 Stunden kein Cannabis konsumiert worden war.

Chronische und persistierende Effekte

Fried et al. (2005) erfassten im Rahmen der „Ottawa Prenatal Prospective Study" bei 113 kanadischen Kindern den Gesamt-IQ sowie unterschiedliche Intelligenzmessungen, Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Abstraktionsleistung im Alter von 9–12 Jahren sowie nochmals mit 17–21 Jahren. Aufgrund des selbstberichteten Cannabiskonsums der Jugendlichen zum 2. Testzeitpunkt wurde die Stichprobe in naive Kontrollen, Cannabiskonsumenten mit derzeitigem schwerem (>5 Joints/Woche), derzeitigem moderatem (<5 Joints/Woche) sowie früherem regelmäßigen (<2 Joints/letzten 2 Monaten) Konsum unterteilt. Nach Kontrolle des früheren Leistungsniveaus zeigten aktuelle Cannabiskonsumenten mit starkem Konsum (n = 19) im Vergleich zu Kontrollprobanden (n = 59) einen signifikant verminderten IQ (110,3 vs. 115,1) und weitere signifikante kognitive Defizite im Bereich der kurzfristigen (93,5 vs. 100,9) und langfristigen (100,8 vs. 106) Gedächtnisleistung sowie der Bearbeitungsgeschwindigkeit (101,9 vs. 111,2). Keine persistierenden Defizite auf den Gesamt-IQ oder kognitive Teilleistungen wurden bei moderatem Cannabiskonsum sowie nach längerer Cannabisabstinenz gefunden.

Die bisher repräsentativste und langfristigste Untersuchung zum Einfluss von Cannabis auf die Intelligenz liefert die prospektive neuseeländische Geburtskohortenstudie von Meier et al. (2012). 1.037 Probanden wurden im Alter von 7, 9, 11 und 13 Jahren (davon die durchschnittliche Leistung) und erneut mit 38 Jahren einer IQ-Testung unterzogen, die den Gesamt-IQ, exekutive Funktionen, Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, logisches Schlussfolgern und verbales Verständnis erfasste. Der regelmäßige Cannabiskonsum und der Grad der Cannabisabhängigkeit wurden mit klinischen Fragebögen zu 5 Messzeitpunkten (18, 21, 26, 32, 38 Jahre) erhoben. Die Kohorte wurde aufgrund der Häufigkeit von Konsum- und Abhängigkeitsdiagnosen eingeteilt in

- naiv,
- erfahren, aber nie abhängig,
- abhängig an 1, 2 oder 3+ Messungen.

Je persistenter der regelmäßige Cannabiskonsum und die Abhängigkeit waren, desto stärker zeigte sich ein Abfall des IQs im Vergleich zum individuellen Ausgangsniveau mit einem durchschnittlichen Verlust um 8 IQ-Punkte in der stärksten Konsumentengruppe (Cannabisabhängigkeit an 3+ Messungen). Der signifikante Cannabiseffekt bestand darüber hinaus auch nach statistischer Kontrolle von derzeitigem Cannabiskonsum, Konsum von Tabak, Alkohol und anderen harten Drogen, Schizophrenie und der Anzahl an Ausbildungsjahren.

Die Beeinträchtigung durch starken Cannabiskonsum war global über 5 kognitive Domänen hinweg nachweisbar, wobei die stärksten Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen und der Bearbeitungsgeschwindigkeit gefunden wurden. Des Weiteren traten mit persistenterer Cannabisabhängigkeit zunehmend Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprobleme im täglichen Leben auf.

Ein weiterer wichtiger Befund dieser Studie zeigte sich bei frühem/adoleszentem Cannabiskonsum: (Starke) Cannabiskonsumenten, die bereits vor dem 18. Lebensjahr eine Cannabisabhängigkeit hatten, waren häufiger persistentere Konsumenten, zeigten stärkere IQ-Defizite und hatten, im Gegensatz zu Cannabisrauchern mit späterem Konsumbeginn, selbst nach längerer Abstinenzzeit (>1 Jahr) irreversible IQ-Verluste. Für Cannabiskonsumenten, die erst nach dem 18. Lebensjahr mit dem Cannabiskonsum begonnen haben, wurde keine Verminderung des IQs nachgewiesen, unabhängig

davon, ob sie ihren Konsum beendeten oder weiter Cannabis konsumierten.

Eine neue Studie von Mokrysz et al. (2016), die prospektiv 2.235 britische Kinder im Rahmen der „Avon Longitudinal Study“ untersuchte, erfasste die Intelligenz mit 8 und 15 Jahren, die schulische Leistung mit 16 Jahren sowie den kumulativen Cannabiskonsum (Anzahl der Gelegenheiten) mit 15 Jahren. Der Cannabiskonsum wurde 4-fach gestuft (<5 ×, 5–19 ×, 20–49 × und ≥50 ×), wobei der Großteil der Kohorte cannabisnaiv war (n = 1.709).

Ein stärkerer Cannabiskonsum mit 15 Jahren war mit einem früheren Einstiegsalter für den ersten sowie den regelmäßigen Cannabiskonsum assoziiert. Darüber hinaus wurden verschiedene Korrelationen des Cannabiskonsums mit einer Verminderung des IQs und der Schulleistung (mit 15/16 Jahren) berichtet, deren Effekte sich durch die Korrektur von Alkohol, Drogen und vor allem Tabakkonsum deutlich minimierten und keine statistische Signifikanz mehr aufwiesen. Für moderaten Cannabiskonsum wurde kein leistungsmindernder Effekt beobachtet. Insgesamt hat diese Studie also keine cannabisassoziierte IQ-Verminderung bei Jugendlichen nachweisen können.

Zu ähnlichen Befunden kommt auch die Analyse von 2 vergleichbaren US-amerikanischen Zwillingsstudien (Jackson et al. 2016), deren Unterschiedlichkeit in der Stichprobencharakteristik die Robustheit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse stärkt. Beide Studien erfassten den IQ bei insgesamt 2.316 Personen vor Beginn des Cannabiskonsums mit 9–12 Jahren und erneut mit 17–20 Jahren. Der kumulative Cannabiskonsum (Gelegenheiten) wurde zum Zeitpunkt der zweiten Messung erhoben, bei der Analyse wurde aber lediglich zwischen Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten unterschieden.

Nach der statistischen Kontrolle für Kohorten- und soziodemografische Unterschiede zeigte sich bei Cannabiskonsumenten ein signifikantes IQ-Defizit von durchschnittlich 3,4–4 IQ-Punkten im Vokabulartest. Dieser Zusammenhang wurde allerdings durch die Korrektur für Alkohol-Binge-Trinken aufgehoben, sodass auch die Studie von Jackson et al. (2016) keinen Effekt von chronischem Cannabiskonsum auf den IQ feststellen konnte.

Funktionelle Hirnveränderungen

In diesem Abschnitt sollen Befunde bezüglich der Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die Gehirnfunktion und Aktivität während des Prozessierens kognitiver Aufgaben dargestellt werden. Es handelt sich hierbei um Ergebnisse bildgebender Verfahren, wie beispielsweise Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Analysiert wurden ausschließlich funktionelle Ergebnisse während der Durchführung kognitiver Testaufgaben und keine Resting-state-Befunde. Diese finden sich bei den allgemeinen Veränderungen im Gehirn in ► Abschn. 3.2.

Die meisten Studien verglichen die Hirnaktivität mit und ohne Cannabisexposition in unterschiedlichen Gruppen. Bei den wenigen Studien mit Messwiederholungen muss bei der Dateninterpretation das Problem der Messwiederholung (insbesondere bei fMRT) berücksichtigt werden, wobei mehrere fMRT-Messungen am gleichen Probanden (Retest) zu teilweise unterschiedlichen Aktivierungsmustern führen können (Specht et al. 2003).

Akute Effekte

Im systematischen Review von Wrege et al. (2014) wurden 3 Studien eingeschlossen, die die akuten Effekte einer Cannabisexposition untersuchten (Borgwardt et al. 2008; O’Leary et al. 2003; Weinstein et al. 2008). O’Leary et al. (2003) testeten die akuten Effekte des Rauchens von Cannabis auf die Leistung während eines psychomotorischen Tests (Finger Tapping) sowie einer selbstgesteuerten Zählaufgabe (Self-Paced Counting Task). Bei Gelegenheitskonsumenten zeigte sich eine Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) im Vermis des Kleinhirns und dem Thalamus. Bei chronischen Cannabiskonsumenten reduzierte sich hingegen der rCBF im Frontallappen. Eine verringerte Aktivität im frontalen Cortex und im anterioren cingulären Cortex (ACC) bei der Durchführung von Inhibitions- und exekutiven Kontrolltestungen zeigte sich zudem bei Nichtkonsumenten von Cannabis durch die Gabe von THC, nicht jedoch bei CBD (Borgwardt et al. 2008).

Weinstein et al. (2008) verabreichten regelmäßigen Cannabiskonsumenten akut THC während der Durchführung einer räumlichen Kognitionstestung (Virtual Reality Maze) und beobachteten, dass eine Verschlechterung der Leistung assoziiert war mit einem erhöhten Gehirnstoffwechsel (PET Untersuchung) im mittleren und frontalen Cortex und einer Reduktion im Okzipitallappen. Bei Martin-Santos et al. (2010) finden sich zudem noch 2 weitere PET Studien von O'Leary et al. (2002; 2007), die nach Gabe von THC bei Aufmerksamkeitstestungen eine erhöhte Aktivität im frontalen Cortex, Oribitofrontalcortex, ACC, der Insula, dem Putamen und dem Kleinhirn bei regelmäßigen und starken Cannabiskonsumenten fanden.

Hirnaktivität

- Insgesamt zeigte sich die Datenlage zu den Effekten von Cannabis auf die Gehirnaktivität während der Lösung kognitiver Aufgaben sehr heterogen (Übersicht in Wrege et al. 2014). Sogar bei Testparadigmen innerhalb der gleichen kognitiven Domäne (insbesondere bei Exekutivfunktionen) zeigten sich inkonsistente Ergebnisse. Aus diesen widersprüchlichen Befunden kann geschlossen werden, dass die Hirnaktivität unter akutem Cannabiskonsum verändert ist, aber es bleibt unklar, ob die Hirnaktivität erhöht oder vermindert ist.

Chronische und persistierende Effekte

In dem systematischen Review von Martin-Santos wurde in 7 von 10 Studien eine erniedrigte Aktivität des präfrontalen Cortex (PFC) während der Durchführung unterschiedlicher kognitiver Aufgaben bei chronischen Cannabiskonsumenten gefunden (Martin-Santos et al. 2010). Batalla et al. (2013) belegen eine verringerte PFC-Aktivität in 2 von 3 Studien während der Lösung von Gedächtnisaufgaben. Funktionelle Veränderungen zeigen sich insgesamt konsistent für alle untersuchten kognitiven Prozesse (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Inhibition, Entscheidungsfindung, Psychomotorik) im PFC und dem ACC, allerdings mit hoher Varianz in der Richtung der Funktionsänderungen (Aktivierung vs. Reduktion) sowie den zusätzlich betroffenen Subregionen (Martin-Santos et al. 2010).

Ein weiterer Befund, der in vielen Studien beschrieben wurde, ist eine spezifische Reduktion der Gehirnaktivität bei chronischem Cannabiskonsum. Cannabiskonsumenten aktivieren zwar vergleichbare Gehirnregionen wie Kontrollprobanden zur Lösung kognitiver Aufgaben, diese Aktivierung fällt durch den Cannabiseinfluss allerdings geringer aus (Batalla et al. 2013; James et al. 2013; Martin-Santos et al. 2010).

Ganzer et al. (2016) analysierten insgesamt 17 Studien zu funktionellen Veränderungen bei Cannabiskonsumenten nach einer Abstinenzphase von >14 Tagen und berichten von Veränderungen der Gehirnaktivität in 16 der 17 Studien mit einer mittleren Effektstärke ($r = 0{,}479$). Allerdings wurden hier Studien zur Ruheaktivität („resting state") mit funktionellen Studien zu Aktivitätsänderungen während des Lösens von Kognitionsaufgaben zusammengefasst. Eine Studie (Jacobus et al. 2012) berichtete keine Veränderung im zerebralen Blutfluss bei abstinenten Konsumenten, allerdings wurden auch in dieser Studie keine kognitiven Aufgaben bei Probanden während der bildgebenden Messung erfasst, sondern getrennt von der bildgebenden Untersuchung.

Die Datenlage zu den chronischen und langfristigen Effekten zeigte sich heterogen, da selten vergleichbare Kognitionsparadigmen verwendet wurden und zudem die Abstinenzphasen vor der Messung sehr hohen Schwankungen unterlagen (von einigen Stunden bis Wochen), was insgesamt eine klare Aussage unmöglich macht.

Altersspezifische Effekte

Immer mehr Studien berücksichtigen potenzielle Alters-/Entwicklungseffekte für die Analyse der Auswirkungen des Cannabiskonsums. Allerdings gibt es hier kein einheitliches Vorgehen, was die Bewertung der Befundlage erheblich erschwert (s. auch ► Abschn. 3.1.3.3). In einigen Studien wird das Einstiegsalter der Konsumenten erfasst, wohingegen andere lediglich Alterseffekte bei der akuten Testung der Verhaltensparadigmen berücksichtigen. Zudem herrscht weiterhin ein Mangel an direkten Vergleichsstudien, insbesondere zu den

langfristigen und persistierenden Effekten des Cannabiskonsums zwischen adoleszenten und adulten Konsumenten.

Für die Gedächtnisleistung gab es Hinweise, dass das Einstiegsalter insbesondere für andauernde Effekte des Cannabiskonsums eine wichtige Rolle spielen könnte, da persistierende Gedächtnisdefizite bei Cannabiskonsumenten mit jüngerem Einstiegsalter, insgesamt niedrigerem IQ und stärkerer Konsumintensität beschrieben wurden (Solowij und Battisti 2008).

Ähnliche verstärkte Effekte chronischen Cannabiskonsums auf die Gedächtnisleistung von adoleszenten Konsumenten werden auch in anderen Arbeiten beschrieben (James et al. 2013; Solowij und Battisti 2008). Dies scheint insbesondere von der Stärke des Konsums abzuhängen (Solowij und Battisti 2008). Bei Ganzer et al. (2016) zeigten sich in lediglich 5 von 12 Studien persistierende Defizite bei Lernen und Gedächtnis nach 14-tägiger Cannabisabstinenz bei Probanden mit einem frühen Einstiegsalter (<18 Jahren). Dies betraf insbesondere das verbale und visuelle Gedächtnis sowie verzögertes Abrufen von Gedächtnisinhalten.

Dagegen zeigte sich in der Metaanalyse von Schoeler et al. (2016) eine negative Korrelation des Alters zum Zeitpunkt der Testung mit der Gedächtnisleistung: Je jünger die Cannabiskonsumenten im Vergleich zu den Kontrollprobanden waren, desto geringer der negative Effekt von Cannabis auf das Gedächtnis. Da das durchschnittliche Alter in den Studien mit gesunden Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten gleich war, hatte das Alter keinen konfundierenden Effekt auf die metaanalytischen Befunde. Die Autoren diskutieren zudem mögliche allgemeine Alterseffekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit unabhängig vom Cannabiskonsum; hier könnten sich neuronale Entwicklungsprozesse in der Adoleszenz noch auf die Gedächtnisleistung auswirken, da insbesondere verbale Gedächtnisparadigmen von jüngeren Probanden besser gemeistert werden (Schoeler et al. 2016).

Differenzielle Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die Gedächtnisleistung in Abhängigkeit vom Alter wurden im Übersichtsartikel von Broyd et al. (2016) beschrieben. Hier zeigte sich insbesondere eine spezifische Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses bei adoleszenten, nicht jedoch erwachsenen chronischen Cannabiskonsumenten (Harvey et al. 2007).

Für eine Rolle des Einstiegsalters für Effekte des chronischen Cannabiskonsums auf Aufmerksamkeitsprozesse sprechen die Befunde des systematischen Reviews von Ganzer et al. (2016). Hier zeigte sich eine deutlich homogenere Datenlage bei Studien über Konsumenten mit einem frühen Einstieg (<18 Jahren) in den Cannabiskonsum als bei einem älteren Einstiegsalter, da hier 4 der 5 analysierten Studien Störungen der Aufmerksamkeitsleistung berichteten.

Störungen der Aufmerksamkeitsleistung nach chronischem Cannabiskonsum in der Adoleszenz werden zudem auch in weiteren Übersichtsartikeln beschrieben (Broyd et al. 2016; James et al. 2013). Die Befunde zu persistierenden Aufmerksamkeitsdefiziten nach Beendigung des Cannabiskonsums waren bei Konsumenten mit frühem Einstiegsalter ebenso heterogen wie bei erwachsenen Konsumenten. Auch wenn einzelne Studien langfristige Effekte berichteten, zeigten sich in weiteren Arbeiten keine solchen Befunde (Broyd et al. 2016).

Alterseffekte wurden zudem auch für die Exekutivfunktionen beschrieben. Störungen der kognitiven Inhibition sowie der Inhibitionskontrolle zeigten sich insbesondere dosisabhängig bei jungen Erwachsenen (bei Zufügung einer motivationalen Komponente) und bei adoleszenten Konsumenten (Broyd et al. 2016). Die bei Wrege et al. (2014) beschriebenen Auffälligkeiten von Konsumenten in den Inhibitionsparadigmen (vermehrte Aktionsfehler und verringerte Reaktionszeiten) zeigten sich tendenziell verstärkt bei Probanden mit einem frühen Beginn des Cannabiskonsums (Gruber et al. 2012; Hester et al. 2009). In der gemischten Datenlage zu weiteren Störungen der Exekutivfunktionen durch chronischen Cannabiskonsum fand sich eine Studie zur gezielten Beeinträchtigung bei starken Cannabiskonsumenten in der Adoleszenz (Lane et al. 2007) sowie eine Studie, welche Störungen nach chronischem Konsum lediglich bei Konsumenten mit frühem Beginn (<15 Jahre) berichtete (Fontes et al. 2011).

Es gab nur wenige Informationen über einen potenziellen Einfluss des Alters der Cannabiskonsumenten auf die Psychomotorik. Eine Studie fand

Beeinträchtigungen der psychomotorischen Funktion bei adoleszenten Konsumenten (Medina et al. 2007), diese schien allerdings nicht durch das Kleinhirnvolumen bestimmt zu sein (Medina et al. 2010), und die Autoren vermuten daher eine Vermittlung des Cannabiseffekts auf die Psychomotorik über die Basalganglien. Eine weitere Studie beobachtete keine Effekte auf einfache psychomotorische Funktionen bei chronischen adoleszenten Konsumenten (Harvey et al. 2007).

Für den Bereich der Entscheidungsfindung zeigten sich langfristige Veränderungen im Risikoverhalten vornehmlich bei adoleszenten Cannabiskonsumenten (nach einer Abstinenz von 53 Tagen; Hanson et al. 2014). Eine weitere Studie an adoleszenten Konsumenten (Solowij et al. 2012) berichtete von einer Assoziation zwischen einem frühen Einstieg in den Konsum, Konsumdauer, und -frequenz mit Defiziten in der Entscheidungsfindung.

Für die Auswirkungen auf den IQ zeigten sich deutliche Alterseffekte. Insbesondere die differenziellen Befunde für den frühen Einstieg in den Cannabiskonsum bei Meier et al. (2012) weisen auf eine besondere Bedeutung des Alters der Konsumenten für mögliche langfristige Effekte des Cannabiskonsums hin. Hier zeigte sich eine andauernde Verringerung des IQ durch Cannabiskonsum spezifisch bei Probanden mit einem frühen Einstieg in den Konsum. Die Studien von Fried et al. (2005) und Mokrysz et al. (2016) hatten trotz ihres längsschnittlichen Studiendesigns den letzten Testzeitpunkt lediglich im adoleszenten Alter (17–21 und 15/16 Jahre). Demzufolge wurden langfristige Auswirkungen des Cannabiskonsums über die Adoleszenz hinaus leider nicht mit erfasst.

Die Datenlage zu altersspezifischen Effekten auf funktionelle Hirnveränderungen unter kognitiver Beanspruchung zeigte sich sehr durchmischt. Aufgrund der geringen Anzahl der Studien sowie der Heterogenität der untersuchten kognitiven Bereiche ist eine Aussage zum Einfluss des Alters der Konsumenten derzeit kaum möglich. Ganzer et al. (2016) beschreiben, dass 10 von 11 Studien mit frühem Einstieg in den Cannabiskonsum (<18 Jahren) nach längerer Abstinenz (mindestens 14 Tage) Veränderungen beobachteten. 4 dieser eingeschlossenen Studien untersuchten funktionelle Veränderungen während des Lösens kognitiver Aufgaben, und alle 4 Studien berichteten Veränderungen der regionalen Aktivität im Gehirn im Vergleich zu Kontrollprobanden (Chang et al. 2006; De Bellis et al. 2013; Jacobsen et al. 2007; Padula et al. 2007). Aufgrund der Unterschiede der untersuchten kognitiven Bereiche werden keine einheitlichen Aktivitätsveränderungen berichtet, auch wenn durchgehend die bereits beschriebenen Gehirnareale involviert waren.

Geschlechtsspezifische Effekte

Leider finden Geschlechtsunterschiede bei Untersuchungen zu den Effekten von Cannabis auf die Kognition immer noch selten Beachtung (Broyd et al. 2016; Solowij und Battisti 2008). Broyd et al. (2016) berichteten, dass sich ~ 75% der analysierten Studien ausschließlich mit männlichen Konsumenten befassten und nur wenige Studien Geschlechtsunterschiede berücksichtigten. Auch bei der Zusammensetzung der Kontrollgruppen zeigte sich hier eine hohe Varianz, da in einigen Studien Frauen in den Kontrollgruppen überrepräsentiert waren, während in anderen Studien die Anteile der Geschlechter ausgeglichen wurden. In einem hohen Anteil von ca. 6% der untersuchten Studien bei Broyd et al. (2016) fanden sich sogar keine Angaben über das Geschlecht der Probanden.

Eine Minderheit an Studien (~ 12% der bei Broyd et al. 2016 analysierten Publikationen) untersuchte beide Geschlechter zu einem gleichen Anteil und prüfte auf geschlechtsspezifische Effekte. Aufgrund der kleinen Stichprobenanzahl fanden sich hier allerdings nur geringe Effekte, wohingegen in großen Studien mit hoher Probandenanzahl geschlechtsspezifische Effekte vernachlässigt wurden (Broyd et al. 2016).

Die vorhandene Datenlage weist auf mögliche stärkere Defizite nach akuter Gabe von THC für das Arbeitsgedächtnis und Motorik bei Frauen hin (Makela et al. 2006), wohingegen in einer weiteren Studie nach Rauchen von Cannabis keine Unterschiede berichtet wurden (Anderson et al. 2010). Allerdings wurde die Dosis hier nicht auf das Körpergewicht bezogen, und ein großer Anteil der Frauen beendete den Konsum der Cannabiszigarette frühzeitig.

Bezüglich chronischer Effekte wurde von einem stärkeren Zusammenhang zwischen der Konsum-

menge und verringerter Gedächtnisleistung sowie exekutiver Kontrolle bei Frauen berichtet, aber von schlechterer Entscheidungsfindung bei Männern, wobei keine globalen Geschlechtsunterschiede bezüglich der kognitiven Leistung gefunden wurden (Crane et al. 2013; Lisdahl und Price 2012). Weitere Studien berichteten von stärkeren Defiziten bei Frauen im visuell-räumlichen Gedächtnis bei stärkerem Cannabiskonsum, bei Männern zeigten sich dagegen verstärkte Effekte im Langzeitgedächtnis und der Aufmerksamkeitsleistung (Pope et al. 1997; Pope und Yurgelun-Todd 1996). Bei adoleszenten weiblichen Cannabiskonsumenten zeigten sich zudem verschiedene hirnstrukturelle Veränderungen (s. auch ► Abschn. 3.2), welche mit einer schlechteren exekutiven Kontrolle verbunden waren (McQueeny et al. 2011; Medina et al. 2009; Medina et al. 2010).

Identifikation fehlender Evidenz

Eine der bedeutendsten Faktoren für die Bewertung der beschriebenen Befunde und damit auch der am stärksten limitierende Faktor für die Generalisierbarkeit und Interpretation der Ergebnisse ist die auffallende Heterogenität der Konsumentengruppen zwischen den Studien. Hier fehlt eine standardisierte Erfassung wichtiger Variablen des Cannabiskonsums, welche für eine spätere Interpretation der Befunde unerlässlich ist, wie beispielsweise Einstiegsalter und idealerweise auch Entwicklungsstatus (prä-/postpubertär) bei Konsumbeginn, Konsumdauer, -frequenz, und -intensität, Art des Konsums, Zusammensetzung der Cannabispräparate, exakte Erfassung der Abstinenzdauer, Vorerfahrung der Probanden bei Akutuntersuchungen, sowie geschlechtsspezifische Effekte.

Insbesondere bei der Untersuchung der Auswirkungen chronischen Cannabiskonsums fällt die Uneinheitlichkeit der Abstinenzphasen vor der eigentlichen Testung auf, welche zwischen einigen Stunden nach letztem Konsum und mehreren Wochen variieren. Für kürzere Abstinenzzeiträume ergibt sich die Problematik einer potenziellen Interferenz mit subakuten Residualeffekten von Cannabis und möglichweise auch Entzugssymptomatik, welche ebenfalls den kognitiven Störungen zugrunde liegen könnten oder diese zumindest beeinflussen (Schreiner und Dunn 2012). Durch ihre lipophilen Eigenschaften verbleiben Cannabinoide auch nach Beendigung des Konsums noch lange im Fettgewebe und können teilweise noch mehrere Stunden, viele Tage, selbst wenige Wochen psychoaktiv wirksam sein (Huestis 2007; Sharma et al. 2012). Die Halbwertszeit für einen Gelegenheitskonsumenten beläuft sich dabei auf ca. 1,3 Tage, die eines regelmäßigen Konsumenten auf 5–13 Tage (Sharma et al. 2012). Eine weitere Studie konnte zudem belegen, dass die Ausübung physischer Aktivitäten (z. B. Radfahren) zur Lipolyse führt und dadurch den Plasmagehalt von THC bei Konsumenten erhöhen kann (Wong et al. 2013).

Diese Befunde verstärken die hohe Notwendigkeit einheitlicher Abstinenzphasen für Untersuchungen der Auswirkungen des Cannabiskonsums, um einen Vergleich zwischen den Studien überhaupt zu ermöglichen. Idealerweise sollte zudem eine einheitliche Messung der aktuellen THC-/CBD-Konzentrationen im Plasma der Probanden erfolgen. Diese toxikologische Testung würde die Objektivität und Reliabilität der Studien deutlich erhöhen (Schoeler et al. 2016; Schreiner und Dunn 2012).

Durch diese Uneinheitlichkeit der untersuchten Abstinenzphasen zwischen den Studien ergeben sich widersprüchliche Schlussfolgerungen trotz vergleichbarer Studieninklusion (z. B. Schreiner und Dunn 2012; Ganzer et al. 2016). Die Metaanalyse von Schreiner und Dunn (2012) berichtete von konsistenten Effekten des chronischen Cannabiskonsums auf unterschiedliche Kognitionsbereiche (mit Ausnahme von perzeptiv-motorischen Testungen und einfachen Reaktionszeitaufgaben) bis zu 25 Tage nach Beendigung des Konsums. Aufgrund der zeitlichen Einteilung werden diese Effekte als kurzfristig/transient beschrieben. Über diesen Zeitraum hinaus wurden keine signifikanten langfristigen Effekte beobachtet. Ganzer et al. (2016) analysierten hingegen Studien mit einer Abstinenzphase von mindestens 14 Tagen. Die Befunde werden den langfristigen Effekten zugeordnet, und es wird von einer sehr heterogenen Datenlage bezüglich der verschiedenen Kognitionsbereiche berichtet.

Neben der bereits oben erwähnten Problematik der prolongierten Freisetzung von Cannabinoiden

durch Lipolyse herrscht derzeit auch noch Unklarheit über den zeitlichen und qualitativen Verlauf der Regenerationsprozesse im Gehirn nach Beendigung des Cannabiskonsums. Von persistierenden Defiziten kann erst gesprochen werden, wenn Defizite auch nach dieser Regenerationsphase weiter bestehen. Wenn auch Cannabiskonsumenten mit kurzen Abstinenzzeiten in Studien eingeschlossen werden, kann dies dazu führen, dass die Gedächtnisleistungen in der Cannabisgruppe unterschätzt und in der Folge davon die „persistenten" Kognitionsdefizite durch Cannabis überschätzt werden. Dies bietet möglichweise auch einen weiteren Erklärungsansatz für die uneinheitlichen Studienergebnisse zu dieser Fragestellung.

Obwohl sich die analysierten Abstinenzbereiche beider Studien deutlich überschneiden, belegen die abweichenden Analyseergebnisse die Notwendigkeit einheitlicher Untersuchungen. Auch die Einteilung in kürzere Untersuchungsabschnitte (z. B. bis 14 Tage, bis 30 Tage nach Konsum, und zusätzlich >30 Tage hinaus) erscheint sinnvoll, um eine fundierte Interpretation der Befundlage zu gewährleisten und Informationen zum kognitiven Regenerationsverlauf nach Beendigung des Cannabiskonsums zu erhalten.

Ein weiterer Faktor, der bisher noch immer zu wenig Beachtung findet, ist die Berücksichtigung von Alters-/Entwicklungsaspekten für die Auswirkungen des Cannabiskonsums. Eine Beeinflussung der Homöostase des eCB-Systems durch anhaltenden Cannabiskonsum könnte die Hirnreifung in vulnerablen Entwicklungsphasen nachhaltig stören (s. auch ► Kap. 1). Insbesondere aus präklinischer Forschung ist bekannt, dass Cannabinoide während der pubertären Hirnentwicklung stärkere Effekte bewirken als bei erwachsenen Individuen (Übersicht in Schneider 2008, 2013; Schneider et al. 2015) (s. auch ► Kap. 1). Diese tierexperimentellen Befunde weisen auf eine differenzielle Wirkung von Cannabinoiden in einem jugendlichen und einem erwachsenen Gehirn hin, insbesondere bezüglich möglicher Langzeitfolgen. Im Humanbereich existiert dennoch weiterhin ein Mangel an direkten Vergleichsstudien zu den langfristigen und persistierenden Effekten des Cannabiskonsums bei adoleszenten und adulten Konsumenten.

Oftmals bestehen die untersuchten Probandengruppen entweder aus adoleszenten Konsumenten oder aus Erwachsenen. Wichtig ist hier zudem die Wahl der Altersgrenze bei Berücksichtigung des Einstiegsalters. In Anlehnung an präklinische Studien, die die höchsten Veränderungen im eCB-System im Zeitraum der Pubertät aufzeigen, wäre vermutlich eine Altersgrenze von ca. 16/17 Jahren angebracht, da mit einem Alter von 17–18 Jahren die kritischsten Phasen der Hirnentwicklung mit Hinblick auf die Sensitivität des eCB-Systems bereits überschritten sind (Schneider 2013). Ideal, wenn oftmals auch schwierig, wäre zudem die (nachträgliche) Erfassung des Pubertätsstatus mit dem Beginn des Cannabiskonsums (z. B. über Selbstangaben zu Tanner-Stadien).

Auch in Studien zu Verhaltenstestungen zeigte sich die Bedeutung der Berücksichtigung des Alters der Probanden für die Studienergebnisse. Für die Effekte chronischen Cannabiskonsums auf die Exekutivfunktionen zeigte sich, dass Störungen erst im fortgeschrittenen Alter evident wurden, was möglichweise mit späten Reifungsprozessen des Frontalcortex (z. B. Myelinisierung) am Ende der Adoleszenz zusammenhängt (Broyd et al. 2016).

Bisher existieren zudem zu wenige Studien zu den langfristigen funktionellen Gehirnveränderungen während kognitiver Leistung bei chronischen Cannabiskonsumenten, insbesondere nach längeren Abstinenzphasen. Hier wären Verlaufsstudien über längere Abstinenzphasen hinaus eine wichtige Bereicherung, um die Persistenz oder eine mögliche Regeneration der funktionellen Aktivitätsveränderungen im Gehirn über den Cannabiskonsum hinaus besser zu verstehen und absehen zu können. Diese Prozesse sind bislang nicht untersucht (Solowij und Battisti 2008). Dies betrifft insbesondere auch Untersuchungen an chronischen Cannabiskonsumenten mit einem frühen Einstieg in den Konsum.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus dem Studiendesign der vorliegenden Arbeiten, die mehrheitlich Querschnittstudien sind und beispielsweise eine Gruppe Cannabiskonsumenten mit einer Gruppe Nichtcannabiskonsumenten vergleichen. Querschnittstudien können bereits vor dem Drogenkonsum existierende morphologische oder funktionelle Hirnveränderungen sowie das basale

kognitive Funktionsniveau der Probanden nicht erfassen. Es ist somit nicht möglich, den Einfluss dieser potenziell konfundierenden Variablen abzuschätzen, die die Effekte des Cannabiskonsums modulieren oder überlagern könnten. Eine Lösung dieses Problems ist durch Längsschnittstudien möglich, die die Zielparameter bei einer Person vor dem Cannabiskonsum und im weiteren Konsumverlauf sowie über weitere Entwicklungsphasen (z. B. vor/nach der Adoleszenz) vergleichen.

Aus verschiedenen deskriptiven Studien ist des Weiteren bekannt, dass Personen aus prekären sozialen Verhältnissen öfter und mehr Cannabis konsumieren (geringere Bildung, geringeres Einkommen, mehr psychische Probleme, z. B. ADHS, höherer Alkohol- und Tabakkonsum etc.). Solche systematischen Gruppenunterschiede müssen berücksichtigt werden, um die Studienergebnisse generalisieren zu können. In vielen Querschnittstudien werden Faktoren wie Bildung oder soziobiographische Umstände aber nicht oder nur grob kontrolliert. Eine sorgfältigere und einheitliche Kontrolle kritischer Kovariaten ist daher in künftigen Studien zu ordern, um Studienbefunde vergleichbarer und die Datenlage konsistenter zu machen.

Ein auffälliges Ergebnis zeigte sich zudem bei Schoeler et al. (2016). Die Autoren berichteten von deutlichen Unterschieden bezüglich der Effekte des Cannabiskonsums auf die Kognition bei chronischen Konsumenten in Abhängigkeit vom Publikationsjahr, wobei sich in jüngeren Studien durchweg größere Gruppenunterschiede im Vergleich zu Publikationen vor dem Jahr 2000 zeigten. Dieser Befund deckt sich mit der aktuellen Literatur, die insbesondere in den USA von einem Anstieg des THC-Gehalts in Cannabispräparaten berichtet und zudem eine Verschiebung des Marktes hin zu vermehrten Sinsemilla-Züchtungen (unbefruchtete weibliche Hanfpflanzen mit hohem THC-Gehalt) beobachtet (ElSohly et al. 2016; Raber et al. 2015).

Auch wenn für Störungen der Kognition durch Cannabis klare dosisabhängige Effekte beschrieben wurden, so ist dennoch nicht unbedingt der alleinige Anstieg der THC-Konzentrationen besorgniserregend, sondern vielmehr die begleitende Reduktion des CBD-Gehalts der Präparate (ElSohly et al. 2016), da CBD in der Lage ist, die pharmakologische Wirkung von THC am CB1-Rezeptor teilweise zu antagonisieren (Übersicht in Hermann und Schneider 2012). CBD wirkt somit den neuronalen Effekten von THC am Rezeptor entgegen und verhindert zudem den Abbau des Endocannabinoids (AEA), wodurch dessen Vorkommen erhöht wird, was möglicherweise neuroprotektive Prozesse begünstigt (Schneider et al. 2016).

Die spätere Feststellung des THC-/CBD-Gehalts aller konsumierten Präparate eines chronischen Cannabiskonsumenten zum Studienzeitpunkt ist aus praktischen Gründen nicht möglich. Dennoch sollte dieser Faktor Berücksichtigung finden, möglichweise über die bereits zuvor erwähnte Bestimmung des Intoxikationslevels des Probanden. Zumindest für die Interpretation von bisherigen Studien sollte daher berücksichtigt werden, dass die Cannabinoidexposition der untersuchten Cannabiskonsumenten in älteren und aktuelleren Publikationen durch veränderte Cannabiszüchtungen und andere Konsumformen durchaus unterschiedlich sein kann.

Weitere zu beachtende Faktoren sind potenziell konfundierende Effekte durch Nikotin (insbesondere bei Cannabiskonsum durch Rauchen), zusätzlichen Alkoholkonsum, sowie weiteren Substanzgebrauch/-missbrauch auf die kognitiven und neuronalen Veränderungen bei chronischem Cannabiskonsum (Batalla et al. 2013).

Speziell für die akuten Effekte ergeben sich zudem weitere Limitationen. Hier sind insbesondere die Dauer und der detaillierte Zeitverlauf der akuten Auswirkungen einer Cannabinoidexposition bisher nicht untersucht (Broyd et al. 2016). Wichtig ist zudem die Berücksichtigung der Cannabisvorerfahrung der Probanden, um mögliche Toleranzeffekte ausschließen zu können. Hierbei kann es durch länger andauernden Konsum zu physiologischen Adaptionsprozessen im eCB-System kommen, z. B. durch Desensitivierung oder Reduktion der CB-Rezeptorexpression.

Die Wirkung unterschiedlicher Cannabinoide (THC, CBD) und ihrer Kombination für kognitive Funktionen ist bisher ebenfalls noch nicht umfassend untersucht. Durch die bereits beschriebene antagonistische Wirkung von CBD (Übersicht in Hermann und Schneider 2012) spielt hier das Mischungsverhältnis beider Cannabinoide eine

bedeutende Rolle. Zudem kann es durch weitere Phytocannabinoide und andere Inhaltsstoffe der Cannabispräparate zu sogenannten Entourage-Effekten (Kombinationseffekten) kommen, wodurch sich die Wirkung von THC noch verändert. Problematisch ist zudem oftmals der Vergleich unterschiedlicher Administrationswege für die Akutintoxikation (z. B. oral, vaporisiert, geraucht), welche sich drastisch auf die letztendliche Bioverfügbarkeit verschiedener Dosen von THC auswirken (Broyd et al. 2016).

Bisher werden in zu wenigen Studien potenzielle Geschlechtsunterschiede miterfasst. Broyd et al. (2016) beschrieben, dass lediglich ~ 12% der analysierten Studien diesen wichtigen Faktor untersuchten. Aus Humanstudien sowie präklinischer Forschung ist schon seit Längerem bekannt, dass Cannabinoide geschlechtsspezifische Effekte haben und dass eCB-System sensitiv auf die Einwirkung von Geschlechtshormonen (z. B. Östradiol) reagiert (Craft et al. 2013).

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Standardisierte Erfassung wichtiger Variablen des Cannabiskonsums, des Einstiegsalters und des Entwicklungsstatus der Probanden sowie der Abstinenzdauer in allen Studien; beispielsweise mittels des PhenX Toolkit (online Katalog zur Standardisierung bedeutender Messungen im Kontext komplexer Erkrankungen, Phenotypen und Umwelteinflüssen; https://www.phenxtoolkit.org/index.php)
- Erfassung physiologischer THC- und CBD-Werte zur Bestimmung des akuten Intoxikationsstatus der Probanden zum Zeitpunkt der Testung
- Erfassung und Berücksichtigung weiteren Substanzkonsums (v. a. Nikotin und Alkohol) sowie der Entzugssymptomatik bei abstinenten Konsumenten
- Bedarf an Langzeitstudien zu potenziell persistierenden Effekten des Cannabiskonsums bei andauernder Abstinenz (>1 Monat)
- Qualitativ hochwertige und gut kontrollierte Längsschnittuntersuchungen, um bereits bestehende Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit und funktionellen Störungen gezielt von cannabisinduzierten Effekten abgrenzen zu können und damit eine klarere Befundlage zu spezifischen Cannabiseffekten zu erhalten
- Direkte Vergleichsstudien zu funktionellen Effekten auf die Gehirnaktivität sowie Störungen der Kognition für Erwachsene und adoleszente Probanden (getrennt nach Einstiegsalter unter Berücksichtigung kritischer Entwicklungsphasen, z. B. Pubertät)
- Untersuchung der zeitlichen Verläufe akuter Effekte von THC und/oder CBD auf die Kognition
- Vereinheitlichte Angaben über Dosis, Verabreichungsart und Zusammensetzung der verabreichten Cannabinoide bei akuten Untersuchungen notwendig
- Spezifische Berücksichtig von Alters- und Geschlechtsunterschieden

3.1.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.1 – Effekte auf die Kognition

? Haben Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten kognitive Defizite (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Psychomotorik, Entscheidungsfindung und IQ), die mit einer akuten oder chronischen Cannabisexposition assoziiert werden können? Wenn ja, wie lange persistieren diese Effekte?

Eine akute Cannabisexposition führt zu
- Lern- und Gedächtnisdefiziten,
- Störungen von Aufmerksamkeitsprozessen,
- beeinträchtigter Inhibitionskontrolle,

- verlangsamten Reaktionszeiten,
- einer riskanteren Entscheidungsfindung
- bei gleichzeitig erhöhter Belohnungssensitivität.

Zur Beurteilung der akuten Cannabiseffekte auf die Kognition liegen vielfältige Einzelstudien mit moderater Evidenz und methodisch sehr gute Übersichtsarbeiten vor, die weitestgehend konsistente Befunde erbrachten. Die Konfidenz in die Evidenz der kognitiven Auffälligkeiten im Zusammenhang mit akutem Cannabiskonsum wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Bei chronischen Cannabiskonsumenten fanden sich globale Kognitionsdefizite mit konsistenten Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistungen. Zudem zeigten sich auch Defizite bei Aufmerksamkeitsprozessen, Exekutivfunktionen und der Psychomotorik. Längere Latenzzeiten bei der Bearbeitung von Aufgaben und eine verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit deuten auf neuronale Ineffizienz bei der Verarbeitung kognitiver Prozesse hin.

Die beschriebenen Defizite sind bis zu einem Zeitraum von 3 Wochen nach Beendigung des Konsums weiterhin zu beobachten. Über diesen Zeitraum hinaus deutet die aktuelle Datenlage auf eine Regeneration der kognitiven Leistungsfähigkeit hin, auch wenn einzelne Studien noch weiter persistierende Funktionsdefizite berichteten.

Zur Beurteilung der Effekte von chronischer Cannabisexposition auf die Kognition liegen zwar viele Einzelstudien und methodisch sehr gute Übersichtsarbeiten vor, aber die Einzelbefunde weisen eher ein heterogenes als konsistentes Ergebnismuster auf. Die Konfidenz in die Evidenz der kognitiven Auffälligkeiten im Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) demnach als moderat eingestuft. In 4 Longitudinalstudien, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und Intelligenz untersuchten, zeigte sich konsistent, dass die individuelle Intelligenzentwicklung signifikant negativ durch Cannabiskonsum beeinflusst wird, wobei vor allem die stärkste Konsumentengruppe die deutlichsten Defizite aufwies (durchschnittlich 3–8 IQ-Punkte Verlust verglichen zu Nichtkonsumenten). Der Effekt von Cannabiskonsum auf die Intelligenzminderung wurde durch die statistische Kontrolle von Kovariaten, vor allem den Konsum anderer Drogen, deutlich gemindert und wurde teilweise nicht mehr signifikant. Für moderaten Cannabiskonsum und bei abstinenten Cannabiskonsumenten wurden keine Auffälligkeiten am IQ festgestellt, außer in der Studie von Meier et al. (2012), die bei abstinenten Personen mit starkem (abhängigem) Cannabiskonsum in der Adoleszenz (<18 Jahre) trotz der Abstinenz persistierende IQ-Defizite beobachtete.

Um beurteilen zu können, ob cannabisassoziierte Defizite in der allgemeinen Kognition persistent oder reversibel sind, liegen nicht ausreichend Studien vor. Methodische Ungenauigkeiten und Studienunterschiede erschweren die Vergleichbarkeit der heterogenen Einzelbefunde, weshalb die Konfidenz in die Evidenz der persistenten, kognitiven Auffälligkeiten im Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft wird. Dadurch zeigt sich erneut der dringende Bedarf an weiteren Studien zu langfristigen Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die Kognition mit andauernder Abstinenz.

Beantwortung der Frage 3.2 – Effekte auf die funktionelle Gehirnaktivität im Kontext kognitiver Prozesse

? Weisen Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten funktionelle Veränderungen im Gehirn während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben auf, die mit einer akuten oder chronischen Cannabisexposition assoziiert werden können? Wenn ja, wie lange persistieren diese Effekte?

Trotz der weitreichenden Verteilung der CB1-Rezeptoren im Gehirn zeigten sich bisher lediglich moderate Effekte auf die funktionelle neuronale Aktivierung in bildgebenden Studien. Hier wurden multiple Veränderungen mit einer insgesamt äußerst heterogenen Befundlage berichtet, insbesondere bezüglich der betroffenen Gehirnregionen. Die wenigen akuten Studien berichteten durchgehend über Veränderungen der Hirnaktivität, aller-

dings ohne einheitliche Richtung und unter Angaben variabler Areale. Dies könnte im Zusammenhang mit der heterogenen Cannabisvorerfahrung der Probanden und damit einhergehenden adaptiven Toleranz- bzw. Desensitivierungsprozessen auf Rezeptorebene für den CB1-Rezeptor stehen, welche hierdurch einen modulatorischen Einfluss auf die akut induzierten Cannabinoideffekte ausüben können.

Für die Effekte eines chronischen Konsums zeichnete sich dagegen ein etwas deutlicheres Bild ab. Obwohl Probanden oftmals vergleichbare Gehirnregionen während der kognitiven Aufgaben aktivieren, variieren Aktivitätsmuster und Intensität im Vergleich zu Kontrollprobanden. In diesem Zusammenhang zeigte sich bei Konsumenten zudem eine geringere fokale Hirnaktivität bei gleichzeitiger Aktivierung weiterer, unspezifischer Regionen, was auf neuronale Kompensationsmechanismen hindeutet. Von der Vielzahl der betroffenen Hirnregionen für Aktivitätsänderungen zeichnete sich durchgehend immer wieder eine Beteiligung frontocortikaler Areale ab (z. B. PFC). Dies entspricht auch der hohen Dichte an CB1-Rezeptoren in dieser Region (Freund et al. 2003).

Die bisherige Datenlage für persistierende Effekte ist insgesamt sehr gering, deutet aber aktuell auf eine Regeneration der Veränderungen mit zunehmender Abstinenzdauer hin. Zur Beurteilung der funktionellen Veränderungen im Gehirn im Zusammenhang mit Cannabiskonsum liegen wenige Einzelstudien und systematische Übersichtsarbeiten mit überwiegend heterogenen Befunden vor. Die Konfidenz in die Evidenz der hirnfunktionellen Auffälligkeiten im Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

3.1.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Geschlechtsunterschiede

Nur eine Minderheit der Studien, die in der systematischen Literaturrecherche gefunden und in diese Expertise eingeschlossen wurden, erfassen Geschlechtsunterschiede bei den untersuchten Auswirkungen von Cannabiskonsum. Dies ist sehr bedauerlich, da sowohl aus Humanstudien sowie präklinischer Forschung schon seit Längerem bekannt ist, dass Cannabinoide geschlechtsspezifische Auswirkungen haben und bei Frauen teilweise stärkere und/oder andere Konsequenzen nach sich ziehen als bei Männern (Craft et al. 2013).

Eine akute Cannabisintoxikation bewirkt möglicherweise stärkere Effekte auf bestimmte Kognitionsbereiche bei Frauen. Die Datenlage zum chronischen Konsum lässt zumindest bisher keine Schlussfolgerung zu globalen Geschlechtsunterschieden bezüglich der kognitiven Leistung zu, auch wenn sich vereinzelt unterschiedliche Auswirkungen auf Unterbereiche der Kognition zwischen den Geschlechtern zeigten. Die geringe Datenlage zu geschlechtsspezifischen Kognitionseffekten von Cannabis lässt demnach noch keine konkrete Schlussfolgerung zu, deutet aber tendenziell auf unterschiedliche Konsequenzen des Konsums bei weiblichen Konsumenten im Vergleich zu männlichen Probanden hin.

Altersspezifische Effekte

Insgesamt zeigte sich ein sehr durchmischtes Bild für Korrelationen zwischen dem Einstiegsalter und kognitiven Störungen bei chronischen Konsumenten. Die Datenlage muss hier allerdings aufgrund der enormen Heterogenität der unterschiedlichen Studiendesigns und untersuchten Parameter sehr differenziert betrachtet werden. Akute Auswirkungen können bei adoleszenten und damit minderjährigen Probanden selbstverständlich aus ethischen Gesichtspunkten nicht untersucht werden.

In den Metaanalysen von Schreiner und Dunn (2012) konnte weder für das Alter der Probanden (bei Testzeitpunkt) noch für die Konsumdauer von Cannabis ein moderierender Einfluss auf die Testergebnisse festgestellt werden. Allerdings fehlten in einer Vielzahl der Studien mit adoleszenten Probanden Angaben über die Dauer des Konsums, sodass deren Ergebnisse nicht berücksichtigt werden konnten. Die Autoren erwähnen zudem, dass das Einstiegsalter in empfindlichen Entwicklungsphasen einen möglichen bedeutenden Faktor für die Konsequenzen des Konsums darstellen könnte. Schoeler et al. (2016) berichteten dagegen von einem Alterseffekt mit steigenden Gedächtnisdefi-

ziten mit zunehmendem Alter der Probanden. Dieser spezielle Effekt zeigte sich allerdings lediglich in der hier gemeinsam analysierten Gruppe der psychotischen Patienten und lässt keine Schlussfolgerungen für gesunde Probanden zu, zudem könnte auch eine längere Expositionsdauer mit zunehmendem Alter eine Rolle spielen.

Ganzer et al. (2016) fanden bei Cannabiskonsumenten mit einem Einstiegsalter <18 Jahren im Vergleich zu Probanden mit einem späteren Konsumbeginn schwächere Defizite in der neurokognitiven Leistungsfähigkeit (bei gleichzeitig verstärkten strukturellen und funktionellen Veränderungen) nach einer Abstinenzphase von mindestens 14 Tagen. Dabei weisen die Autoren aber ebenfalls auf die heterogene Datenlage, die fehlende Trennung von moderatem und starkem Konsum und die Definitionsfrage des Einstiegsalters hin. Die Altersgrenze war mit 18 Jahren hier ebenfalls relativ hoch gewählt, da in diesem Alter vermutlich die kritischen Entwicklungsprozesse im eCB-System bereits abgeschlossen sind (Schneider et al. 2015).

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Befunden gibt es eine Reihe differenzieller Studienergebnisse, die stärkere Defizite bei bestimmten kognitiven Leistungen im Zusammenhang mit adoleszentem Cannabiskonsum oder einem frühen Einstiegsalter feststellten. Spezifische Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses bei adoleszenten, nicht jedoch erwachsenen chronischen Cannabiskonsumenten wurden bei Broyd et al. (2016) beschrieben. Ein jüngeres Einstiegsalter in den Konsum wird zudem in Einzelstudien häufig mit stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen (insbesondere für Exekutivfunktionen und Gedächtnis) nach chronischem Cannabiskonsum in Verbindung gebracht (Broyd et al. 2016; James et al. 2013; Solowij und Battisti 2008).

Beim IQ ergaben sich insbesondere durch die hochwertige Längsschnittstudie von Meier et al. (2012) Hinweise auf die Bedeutung des Einstiegsalters für langfristige Effekte. Persistierende Veränderungen zeigten sich hier nur spezifisch bei Probanden mit Konsumbeginn in der Adoleszenz. Zur Beurteilung der funktionellen Hirnveränderungen unter kognitiver Beanspruchung bei adoleszenten Cannabiskonsumenten ist die Evidenzlage zu gering und unterstreicht den dringenden Bedarf an weiteren Studien in diesem Bereich (Batalla et al. 2013).

3.1.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur vorherigen Cannabisexpertise

Im Vergleich zur vorangegangenen Cannabisexpertise von Petersen und Thomasius (2007) zeigen sich einige Unterschiede, aber auch vergleichbare Befunde. Petersen und Thomasius (2007) berichteten von akuten Cannabinoideffekten auf die Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis sowie das Reaktionsvermögen. Für den chronischen Konsum wurden subtile Gedächtnisdefizite mit geringer klinischer Relevanz beschrieben. Als mögliche Einflussfaktoren wurden ein früher Einstieg in den Konsum sowie das Geschlecht aufgeführt, hier zeigte sich allerdings eine zu geringe Datenlage für eine gezielte Analyse. Die Datenlage zur Persistenz kognitiver Störungen zeigte sich für den Zeitraum 1996–2006 ebenfalls nicht eindeutig.

In der aktuellen Arbeit konnten die beschriebenen Akuteffekte der vorherigen Expertise bestätigt werden. Die Datenlage konnte zusätzlich um konsistente Ergebnisse bezüglich verringerter Inhibition erweitert werden, zudem zeigten sich auch moderate Befunde zu Defiziten bei der Entscheidungsfindung und gemischte Ergebnisse für weitere Exekutivfunktionen. Der chronische Konsum führt zu einem globalen Defizit kognitiver Leistungsfähigkeit, insbesondere, wie auch schon bei Petersen und Thomasius (2007) beschrieben, im Bereich der Gedächtnisleistung. Neu hinzu kommen Befunde zu signifikanten Defiziten bei Aufmerksamkeitsprozessen, Exekutivfunktionen und der Psychomotorik.

Die Persistenz der beschriebenen Defizite konnte nicht abschließend geklärt werden, die vorhandenen Daten weisen aber auf eine Regeneration der kognitiven Leistungsfähigkeit über einen Zeitraum von 3–4 Wochen nach Beendigung des Konsums hin, auch wenn einzelne neuere Studien weiter persistierende Funktionsdefizite berichteten.

Fortschritte der Forschung zeigten sich in den letzten Jahren im Bereich der bildgebenden Verfah-

ren, insbesondere durch neue hochauflösender Techniken, wodurch es neue Evidenz zu cannabisassoziierten Veränderungen der Gehirnaktivität gibt. Allerdings zeigten die Hirnuntersuchungen mit bildgebenden Verfahren zu akuten Cannabiseffekten bisher keine konsistenten Befunde. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei chronischen Cannabiskonsumenten wiederholt eine geringere fokale Hirnaktivität bei gleichzeitiger Aktivierung weiterer, unspezifischer Regionen, was auf neuronale Kompensationsmechanismen hindeutet. Des Weiteren erwies sich die Datenlage für die konkrete Beurteilung geschlechtsspezifischer Effekte auch für den Zeitraum 2006–2016 als zu gering, auch wenn sich in den wenigen vorhandenen Studien leichte Geschlechtsunterschiede abzeichnen.

Abschließend kann auch weiterhin für den Einfluss des Einstiegsalters in den Konsum keine klare Schlussfolgerung gezogen werden. Die Datenlage hat sich hier seit 2006 zwar deutlich verbessert, wird allerdings durch die enorme Heterogenität der Studien und eine oftmals daraus resultierenden geringen Vergleichbarkeit der Befunde geschwächt. Eine qualitativ hochwertige Längsschnittstudie der letzten Jahre (Meier et al. 2012) weist allerdings auf mögliche verstärkte Effekte für langfristige Konsequenzen des Konsums durch den Konsumbeginn in der Adoleszenz hin.

3.1.7 Hauptbefunde im Überblick

Übersicht

- Akut verabreichte Cannabinoide (Cannabiszigaretten, THC, THC/CBD) führen zu vielfältigen kognitiven Beeinträchtigungen. Eindeutige Einschränkungen finden sich im Gedächtnis, der Aufmerksamkeit und der Psychomotorik. Es zeigen sich inkonsistente Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen (außer Inhibition), der Entscheidungsfindung sowie der neuronalen Funktionalität bei kognitiver Aktivierung (moderate Konfidenz in die Evidenz).
- Chronischer Cannabiskonsum führt ebenfalls zu globalen Defiziten der Kognition, insbesondere der Gedächtnisleistung (Cohen's d = 0,27). Das Bild bezüglich dieser Einschränkungen sowie die Auswirkungen auf die Intelligenz sind jedoch nicht so einheitlich wie bei den Akuteffekten von Cannabis (moderate Konfidenz in die Evidenz).
- Kognitive Funktionsdefizite durch chronischen Cannabiskonsum scheinen transient zu sein. Hinweise auf kognitive Einschränkungen, die auch noch nach längerer Abstinenz von Cannabis vorliegen (>1 Monat), finden sich nur in Einzelstudien (z. B. bei Probanden mit frühem Konsumbeginn in der Adoleszenz) (niedrige Konfidenz in die Evidenz).
- Chronischer Cannabiskonsum ist mit veränderten neuronalen Aktivitätsmustern während kognitiver Beanspruchung assoziiert, die sowohl die Intensität als auch die regionale Verteilung der Aktivierung betreffen (niedrige Konfidenz in die Evidenz).
- Die Datenlage zur Beurteilung geschlechtsspezifischer Unterschiede ist mangelhaft, Einzelstudien weisen aber auf differenzielle Auswirkungen von Cannabis bei Frauen auf die Kognition hin.
- Ein Einfluss des Einstiegsalters für den Cannabiskonsum auf langfristige Kognitionsstörungen kann nicht abschließend geklärt werden; es besteht deshalb deutlicher Bedarf an Längsschnittstudien und an einer Kontrolle des Alterseffekts in diesen Studien.
- Eine international gültige, standardisierte Erfassung von wichtigen Variablen des Cannabiskonsums ist dringend notwendig, um die Vergleichbarkeit der Studien und ihrer Ergebnisse zu verbessern und umfasst insbesondere die Faktoren
  - Zusammensetzung von Cannabis,
  - Darreichungsform,
  - Plasmakonzentrationen,
  - Einstiegsalter,
  - Abstinenzdauer,
  - Konsumstärke,
  - Konsumdauer.

Evidenzlage

- 10 systematische Reviews zu kognitiven und hirnfunktionellen Veränderungen mit mehr als 100 Einzelstudien (Fall-Kontroll-Studien, selten Longitudinalstudien) von meist moderater bis niedriger Studienqualität und >100.000 untersuchten Personen.
- 4 prospektive Kohortenstudien zur Intelligenz von sehr guter bis guter Studienqualität und 6.300 untersuchten Personen.

3.2 Somatische Folgen

Miriam Schneider, Chris Maria Friemel, Michael Schäfer, Martin Storr, Eva Hoch

3.2.1 Einleitung

Die ubiquitäre Verbreitung der beiden CB-Rezeptoren, CB1 und CB2, sowie weiterer Komponenten des eCB-Systems sowohl in zentralnervösen Strukturen als auch in unterschiedlichsten Geweben, Zellen und Organen der Peripherie (▶ Abschn. 1.2.2; Lu und Mackie 2016; Maccarrone et al. 2015) legt die Vermutung nahe, dass (v. a. chronischer) Cannabiskonsum neben den beobachtbaren neuropsychologischen Veränderungen auch organische Veränderungen zur Folge haben könnte, welche nicht notwendigerweise nur das Gehirn betreffen.

Unterstützt wird diese Annahme durch die physiologische Funktion des eCB-Systems: Neben seiner bedeutenden Rolle als Neuromodulator in zentralnervösen Strukturen gibt es deutliche Hinweise darauf, dass das eCB-System und die endocannabinoide Signaltransduktion zudem in regulatorische Prozesse in unterschiedlichsten peripheren Strukturen involviert sind (Maccarrone et al. 2015; Biro et al. 2009; Esfandyari et al. 2007; Bab et al. 2008; Kreuter et al. 2016), wie z. B. in folgenden Organ(system)en:

- dem kardiovaskulären System,
- dem Gastrointestinaltrakt,
- der Leber,
- dem Immunsystem,
- Muskeln,
- Knochen,
- dem Reproduktionssystem,
- der Haut und
- der Lunge.

Zahlreiche Studien zu den kurz- und vor allem längerfristigen Auswirkungen des Freizeit-Cannabiskonsums konzentrieren sich vorwiegend auf neuropsychologische Prozesse – insbesondere kognitive Effekte, das Abhängigkeitsrisiko sowie die Rolle des Konsums bei der Entwicklung von Psychosen und weiteren psychiatrischen Erkrankungen. Die Studienlage bezüglich organischer Konsequenzen ist daher im Vergleich zu neuropsychologischen Konsequenzen deutlich geringer. In präklinischer Forschung wurde allerdings gezeigt, dass sich eine chronische Cannabinoidexposition langfristig auch drastisch auf periphere Prozesse auswirken kann. Moretti et al. (2015) berichten z. B., dass sich eine chronische THC-Behandlung bei Mäusen während der Adoleszenz, nicht aber im Erwachsenenalter, langfristig negativ auf die Immunfunktion auswirken kann und so möglicherweise eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber späteren Erkrankungen bedingt.

Bedenkt man die bereits zuvor erwähnte physiologische Rolle des eCB-Systems, welches in unterschiedlichsten physiologischen Strukturen als Mediator der Homöostase eines Organismus fungiert, so scheint es durchaus plausibel, dass sich der Freizeit-Cannabiskonsum und damit die Störung dieser physiologischen Prozesse durch die Aufnahme exogener Cannabinoide – neben Störungen der mentalen Gesundheit und damit verbundenen potenziellen strukturellen und neurochemischen Veränderungen im Gehirn – möglicherweise auch auf weitere (periphere) physiologische Prozesse auswirken kann. Potenzielle organische Konsequenzen des Cannabiskonsums sollen daher in diesem Abschnitt näher untersucht werden.

Da Cannabinoide leicht die Plazentaschranke passieren und so schnell (nach ca. 15 min) in den kindlichen Blutkreislauf gelangen (Bailey et al.

1987), besteht zudem neben möglichen Konsequenzen für die eigene Gesundheit durch den Cannabiskonsum bei schwangeren Frauen das potenzielle Risiko von negativen Auswirkungen auf die Entwicklung des Fetus sowie der weiteren kindlichen Entwicklung.

Wie bereits einleitend beschrieben (▶ Abschn. 1.2.4), spielt das eCB-System während der Embryonalentwicklung eine bedeutende modulatorische Rolle für die Gehirnentwicklung (Maccarrone et al. 2014). Daher sollen auch die potenziellen Auswirkungen durch den Cannabiskonsum während der Schwangerschaft hier näher betrachtet werden.

Bezüglich der Mortalitätsraten erscheint Cannabis zunächst als relativ sichere Droge, da direkte Todesfälle durch den Konsum pflanzlicher Cannabispräparate selten auftreten, auch wenn Einzelfälle berichtet werden (z. B. Todesfälle durch kardiovaskuläre Komplikationen; s. Hartung et al. 2014). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass sich eine vergleichsweise geringe CB1-Rezeptordichte in Gehirnarealen mit hoher Relevanz für lebenserhaltende Prozesse findet (Hu und Mackie 2015). Auch wenn daher die direkte Mortalität durch den Cannabiskonsum gering erscheint, gibt es durchaus Hinweise auf indirekte, durch den Konsum vermittelte Todesfälle,), die hier näher untersucht werden sollen, z. B.

- tödliche (Verkehrs-) Unfälle,
- Suizidalität,
- Tod durch somatische Erkrankungen bedingt durch den Cannabiskonsum.

Problematisch bei der Bewertung potenzieller Konsequenzen des Cannabiskonsums auf die physische Gesundheit zeigt sich die Tatsache, dass in den meisten Studien nicht oder nur unzureichend zwischen den sich überlappenden Effekten des Tabakkonsums und des Cannabiskonsums differenziert werden kann (Kreuter et al. 2016). Auch der oftmals vorkommende Mischkonsum von Cannabis und Alkohol wirkt sich hier erschwerend auf eine eindeutige Interpretation der spezifischen Risiken bezüglich des Konsums von Cannabinoiden aus. Auch dieser Aspekt soll in der folgenden Analyse berücksichtigt werden.

In diesem Abschnitt wird die Evidenzlage bezüglich der folgenden gesundheitlichen Auswirkungen des Cannabiskonsums untersucht und dargestellt, die mit dem Cannabiskonsum (indirekt/direkt) in Verbindung stehen:

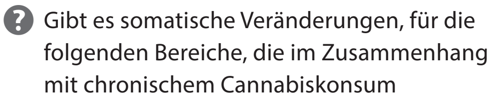
- (1) respiratorische Effekte,
- (2) kardiovaskuläre Effekte,
- (3) Krebserkrankungen,
- (4) gehirnstrukturelle Veränderungen,
- (5) Auswirkungen des Cannabiskonsums während der Schwangerschaft auf die Mutter und das Kind,
- (6) Todesfälle (Mortalität).

Die gelisteten potenziellen somatischen Auswirkungen des Cannabiskonsums sind nicht vollständig, weitere mögliche Folgeerkrankungen, die z. B. den Gastrointestinaltrakt (Esfandyari et al. 2007; Storr et al. 2014), die Knochen, die Haut, reproduktive Funktionen oder den Hormonhaushalt betreffen, (Reece 2009; Hoch et al. 2015) konnten in der vorliegenden Arbeit aber aufgrund der zu geringen Evidenzlage nicht berücksichtigt werden. Gleiches gilt für das Cannabis-Hyperemesis-Syndrom. Diese Expertise unterlag zudem strikten zeitlichen Beschränkungen, die eine De-novo-Recherche für Einzelstudien nicht ermöglichte.

3.2.2 Fragestellung

(Beantwortung in ▶ Abschn. 3.2.4.)

Frage 3.3a–f



Gibt es somatische Veränderungen, für die folgenden Bereiche, die im Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum auftreten?

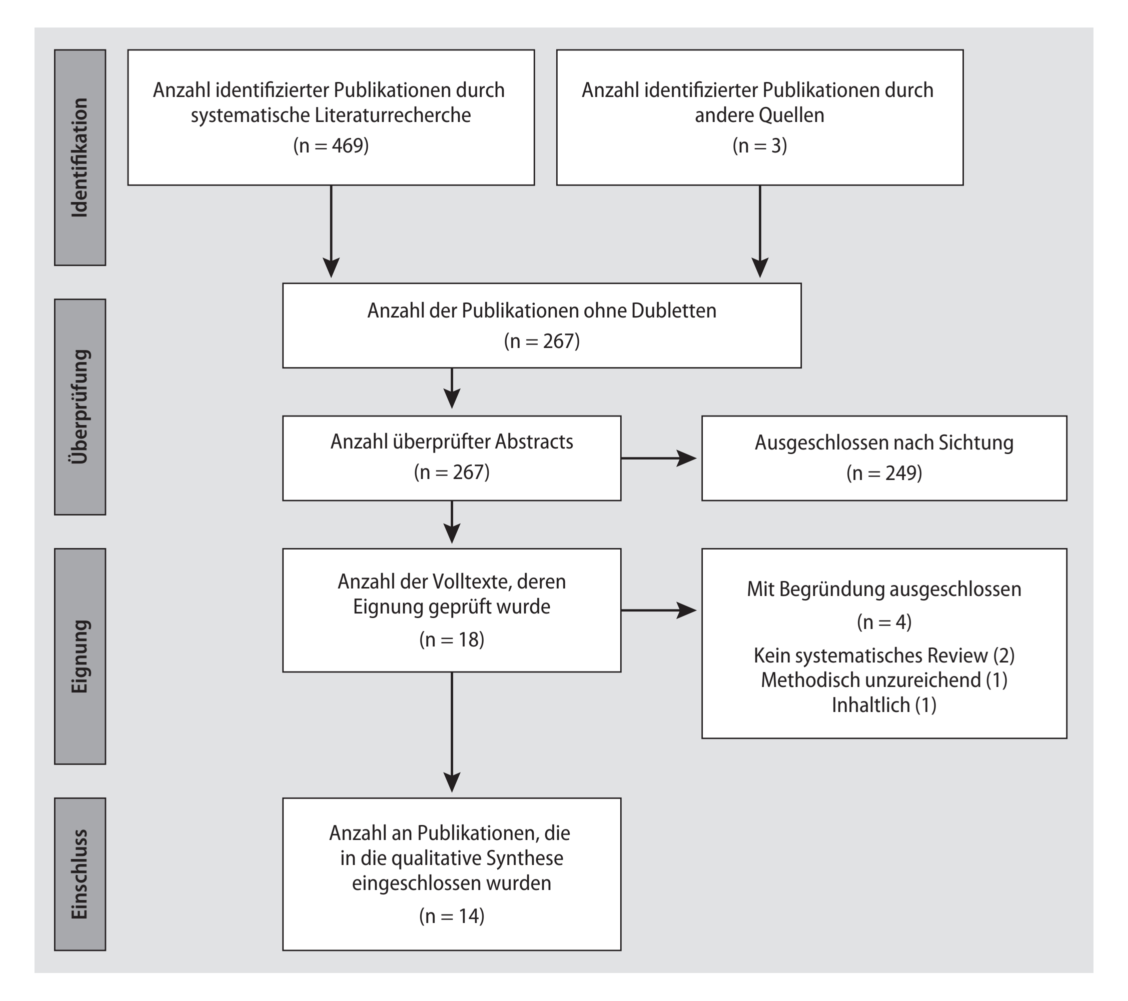
- Respiratorische Erkrankungen (Frage 3.3a)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Frage 3.3b)
- Krebserkrankungen (Frage 3.3c)
- Gehirnstrukturelle Veränderungen (Frage 3.3d)
- Gesundheit von Mutter, Fetus und Kind nach pränataler Cannabisexposition (Frage 3.3e)
- Mortalität (Frage 3.3f)

3.2.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden 2 systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Die globale Recherche wurde dabei von einer De-novo-Recherche ergänzt, die spezifisch systematische Reviews zum Thema somatische Folgen des Cannabiskonsums einschloss, da der Cannabiskonsum mit einer Vielzahl von Krankheiten und somatischen Störungen in Verbindung gebracht wird. Die Globalrecherche (◘ Abb. 3.3) erbrachte 11 systematische Übersichtsarbeiten, die die somatischen Folgen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum untersuchten. Die systematische De-novo-Literaturrecherche (◘ Abb. 3.4) erbrachte aus 575 gefundenen Publikationen 17 relevante Reviews, von denen sich 9 mit den Rechercheergebnissen der globalen Literatursuche überschnitten und 4 nach der Volltextanalyse ausgeschlossen wurden, da sie nicht die methodischen Anforderungen eines systematischen Reviews erfüllten.

Somit verblieben 4 systematische Übersichtsarbeiten, die zusätzlich inkludiert wurden. Weitere 3 systematische Reviews, welche die hirnstrukturellen Veränderungen im Zusammenhang mit Cannabis untersuchen, wurden hier wegen der bes-



◘ **Abb. 3.3** PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Cannabis und somatische Folgen aus der globalen systematischen Literaturrecherche

seren thematischen Passung aufgenommen, obwohl sie bei der Literaturrecherche zu den kognitiven Auswirkungen von Cannabis (► Abschn. 3.1) gefunden wurden. Im Kapitel Kognition wurden dagegen die funktionellen Gehirnveränderungen analysiert (während des Lösens kognitiver Aufgaben).

Damit wurden insgesamt 18 Studien in diesem Abschnitt eingeschlossen, die im Recherchezeitraum 2005 bis Mai 2016 publiziert wurden. Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Abschnitts wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN 50-Checkliste (SIGN 2015) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Effekte auf die Lungengesundheit

Es liegen 2 themenspezifische systematische Reviews vor, von denen eins das Auftreten von bullösen Lungenemphysemen im Zusammenhang mit

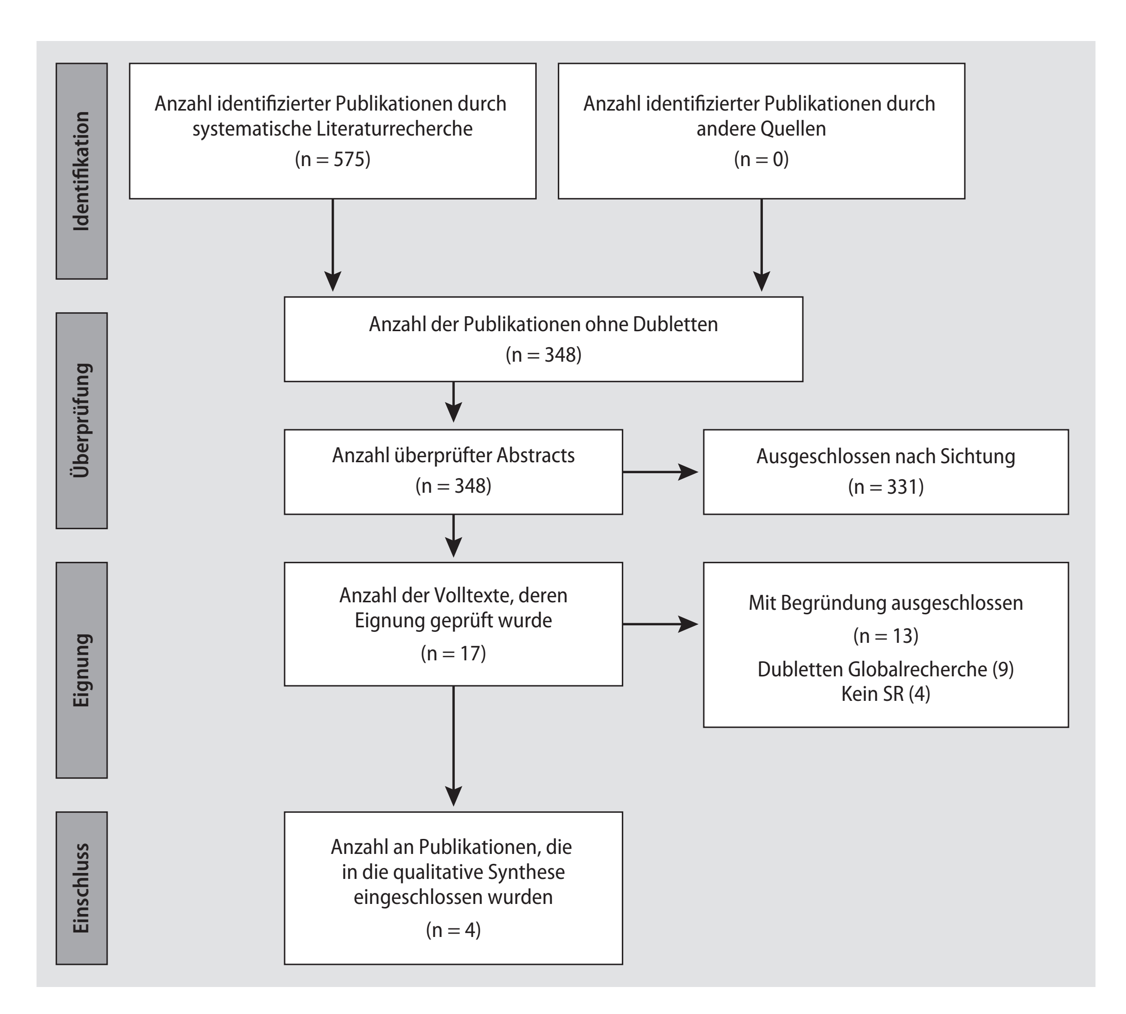


Abb. 3.4 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Cannabis und somatische Folgen aus der systematischen De-novo-Literaturrecherche

Cannabiskonsum (Tan et al. 2006) untersuchte, und eins die akuten und chronischen Effekte von Cannabisrauchen auf die Lungenfunktion und respiratorische Komplikationen (Tetrault et al. 2007) analysierte. Zudem wurde noch eine allgemeine Übersichtsarbeit zu den organischen Folgen von Cannabiskonsum (Reece 2009) eingeschlossen.

Die methodische Qualität der systematischen Reviews wurde für die umfangreichste Arbeit (Tetrault et al. 2007) nach SIGN als hoch („++"), für die anderen beiden Arbeiten (Tan et al. 2006; Reece 2009) als niedrig („–") eingestuft (SIGN 2015). Insgesamt wurden mehr als 38 Einzelstudien mit rund 17.000 untersuchten Personen berücksichtigt, deren Studienqualität stark variierte, aber im Durchschnitt moderat ausfiel.

Hauptproblem stellt bei dieser Thematik vor allem der sehr häufige Mischkonsum von Cannabis und Tabak dar, da zu wenige Studien Tabakkonsum kontrollieren oder zusätzlich neben der Cannabisgruppe noch eine weitere Tabakgruppe untersuchen.

Die Studientypen zu den pulmonalen und respiratorischen Effekten von Cannabis sind heterogen und reichen von Fallberichten und Querschnittstudien über Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. Der daraus resultierende Evidenzgrad wird nach OCEBM mit 3 (Tetrault et al. 2007) und 4 (Tan et al. 2006; Reece 2009) eingestuft (OCEBM 2011).

Kardiovaskuläre Effekte

Es lagen 4 systematische Reviews zu diesem Themengebiet vor, davon 2 zum Schlaganfallrisiko im Zusammenhang mit Cannabiskonsum (Hackam 2015; Esse et al. 2011), 1 zu Vorhofflimmern (Korantzopoulos et al. 2008) und 1 zu cannabisassoziierter Arteriitis (Grotenhermen 2010). Zudem wurde noch 1 allgemeines Review zu den organischen Folgen von Cannabiskonsum (Reece 2009) eingeschlossen.

Die methodische Qualität der systematischen Reviews wurde für 2 Arbeiten (Hackam 2015; Korantzopoulos et al. 2008) nach SIGN als akzeptabel („+"), für die anderen 3 Arbeiten (Reece 2009; Esse et al. 2011; Grotenhermen 2010) als niedrig („–") eingestuft (SIGN 2015). Evidenzgrundlage bilden 41 Fallberichte und Fallserien zu Schlaganfällen bei 71 Patienten sowie 2 epidemiologische Studien, 5 Fallberichte von 6 Personen zum Vorhofflimmern sowie 19 Fallberichte und insgesamt 57 untersuchte Personen zur cannabisassoziierten Arteriitis. Die Qualität dieser Einzelstudien wurde in keiner Übersichtsarbeit ermittelt und berücksichtigt. Da fast ausschließlich Fallberichte vorlagen, wurde der Evidenzgrad nach OCEBM mit 4 eingestuft (OCEBM 2011).

Krebserkrankungen

Es lagen 5 Übersichtsarbeiten vor, von denen eine (Zhang et al. 2015) bereits in einem neueren systematischen Review (Huang et al. 2015) integriert war und deswegen nicht separat berücksichtigt wurde. Von den 4 Übersichtsarbeiten untersuchte eine Arbeit den Zusammenhang von Cannabiskonsum mit dem allgemeinen Krebsrisiko und somit mit verschiedenen Krebsarten (Huang et al. 2015), die übrigen 3 Arbeiten analysierten spezifische Krebserkrankungen. Hierzu gab es 1 Metaanalyse zu Krebs im Hals- und Kopfbereich (de Carvalho et al. 2015), 1 Metaanalyse zu Hodenkrebs (Gurney et al. 2015) und 1 systematisches Review zu Lungenkrebs (Mehra et al. 2006). Die methodische Qualität der systematischen Reviews und Metaanalysen wurde nach SIGN als akzeptabel („+") (Huang et al. 2015) bis hoch („++") (de Carvalho et al. 2015; Gurney et al. 2015; Mehra et al. 2006) eingestuft (SIGN 2015).

Zur Beurteilung des allgemeinen Zusammenhanges von Cannabiskonsum und Krebserkrankungen lagen 30 internationale Fall-Kontroll- und 4 Kohortenstudien mit 270.000 untersuchten Personen vor, deren Studienqualität allerdings nicht ermittelt und berücksichtigt wurde. Für maligne Veränderungen im respiratorischen Trakt lagen 4 experimentelle Studien, 7 Kohorten-, 6 Fall-Kontroll-Studien und 2 Fallserien mit insgesamt 66.300 untersuchten Personen vor. Ausschließlich Fall-Kontroll-Studien bilden die Evidenzgrundlage zum Hodenkrebsrisiko (3 Studien, n = 2.138) und zu Krebs im Hals- und Kopfbereich (10 Studien, n = 13.931) im Zusammenhang mit Cannabiskonsum.

Trotz einer relativ konsistenten Datenlage zum Zusammenhang von Cannabiskonsum und Krebsrisiko wurde in der Analyse deutlich, dass unter-

schiedliche Cannabiskonsumparameter den Grad der Assoziation deutlich verändern. So zeigte sich z. B. kein Zusammenhang zwischen Hodenkrebs und dem jemaligen Konsum von Cannabis, aber ein erhöhtes Risiko bei derzeitigem, häufigem oder chronischem Cannabiskonsum. Aufgrund der inkludierten Studientypen wurde der Evidenzgrad nach OCEBM mit 3 (Huang et al. 2015; Mehra et al. 2006) und 4 (de Carvalho et al. 2015; Gurney et al. 2015) eingestuft (OCEBM 2011).

Strukturelle Hirnveränderungen

Es lagen für dieses Thema 2 systematische Reviews (Lorenzetti et al. 2016; Lorenzetti et al. 2010) sowie 1 Metaanalyse (Rocchetti et al. 2013) vor. Die methodische Qualität der systematischen Reviews und Metaanalysen wurde nach SIGN als akzeptabel („+“) (Lorenzetti et al. 2010, 2016) bis hoch („++“) (Rocchetti et al. 2013) eingestuft (SIGN 2015). Die vorliegende Evidenz begründet sich auf 34 Fall-Kontroll-Studien, die zwischen 1971 und 2015 publiziert wurden und 1.539 Personen untersuchten. Es gibt weder Angaben zur methodischen Beurteilung noch zum Durchführungsland der Studien. Da ausschließlich Fall-Kontroll-Studien vorlagen, wurde der Evidenzgrad aller 3 Übersichtsarbeiten nach OCEBM mit 4 eingestuft (OCEBM 2011).

Folgen von Cannabiskonsum in der Schwangerschaft

Es liegen 3 themenspezifische systematische Reviews zu den Auswirkungen von CB während der Schwangerschaft auf die Gesundheit und Schwangerschaftsprobleme der Mutter (Gunn et al. 2016) sowie die Auswirkungen auf das Kind (Gunn et al. 2016; Irner 2012; Williams und Ross 2007) vor. Zudem wurde noch ein allgemeines Review zu den organischen Folgen von Cannabiskonsum (Reece 2009) eingeschlossen.

Die methodische Qualität der systematischen Reviews wurde für eine Arbeit (Gunn et al. 2016) nach SIGN als hoch („++“), für die anderen 3 Arbeiten (Reece 2009; Irner 2012; Williams und Ross 2007) als niedrig („–“) eingestuft (SIGN 2015). Evidenzgrundlage bilden 22 Kohorten-, 1 Querschnitt- und 1 Fall-Kontroll-Studie von hoher methodischer Studienqualität mit über 62.000 untersuchten Personen. Die Studien wurden zum Großteil in den USA durchgeführt, aber auch in Kanada, Australien, Europa, Brasilien und im Iran. Aufgrund des inkludierten Studiendesigns wurde der Evidenzgrad nach OCEBM mit 2 (Williams und Ross 2007), 3 (Gunn et al. 2016; Irner 2012) und 4 (Reece 2009) eingestuft (OCEBM 2011) und variiert somit von gut bis moderat.

Mortalität

Es liegt 1 systematisches Review von Calabria et al. (2010) zur Erfassung des Sterblichkeitsrisikos für Gesamtmortalität, Verkehrsunfälle und Suizid im Zusammenhang mit Cannabiskonsum vor. Evidenzgrundlage bilden 19 internationale Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien von moderater Studienqualität an über 387.000 untersuchten Personen. Die methodische Qualität des systematischen Reviews wurde nach SIGN als hoch („++“) eingestuft (SIGN 2015), die Evidenz als moderat (Evidenzgrad 3) (OCEBM 2011).

Darstellung der Evidenz

Effekte auf die Lungengesundheit

Die häufigste Form des Cannabiskonsums ist das Rauchen von Joints, für welche meist eine Vermengung von Cannabisprodukten (Marihuana oder Haschisch) mit Tabak, und damit der beiden psychotropen Inhaltsstoffe THC und Nikotin, stattfindet. Der Mischkonsum von Cannabis und Tabak sowie die Tatsache, dass viele Cannabiskonsumenten auch zusätzlich Tabak/Zigaretten konsumieren, erschwert das Verständnis der spezifischen pulmonalen und respiratorischen Auswirkungen durch den Cannabiskonsum (Kreuter et al. 2016). Rauchen von Cannabis und Nikotin verursachen in gleicher Weise Schaden im Bronchialsystem der Lunge (Lee und Hancox 2011).

Interessant ist allerdings die unterschiedliche Wirkung von Tabak und Cannabis auf die zentralen Atemwege: hier zeigt sich bei Tabak eine akute bronchokonstriktive Wirkung, wohingegen Cannabiskonsum akut eine bronchodilatative (atemwegserweiternde) Wirkung nach sich zieht (nicht persistierend bei längerem Konsum) (Tetrault et al. 2007; Lee und Hancox 2011). Zudem wurden auch synergistische und/oder additive Effekte auf die Lungenfunk-

tion zwischen Tabak und Cannabis beschrieben (Kreuter et al. 2016). Auch die Inhalationsmethoden variieren: Cannabisrauch ist heißer als Tabakrauch (Cannabiszigaretten oft locker gepackt und ohne Filter) und Cannabiskonsumenten praktizieren oftmals eine tiefere und anhaltende Inhalationstechnik sowie Valsalva-Manöver (Erhöhung des Luftdrucks in den Luftwegen durch Verschließen der Atemwege und Anspannung der Atemmuskulatur), um die Dauer der THC-Aufnahme aus dem Rauch in die Lunge zu maximieren. Diese Atemtechniken stehen mit vermehrten pulmonalen Gewebeschädigungen (bullöses Lungenemphysem) und Barotraumen in Verbindung – ohne dabei stärkere psychotrope Effekte von Cannabis im Vergleich zum „normalen Inhalieren“ zu bewirken (Reece 2009; Mehra et al. 2006; Lee und Hancox 2011).

Für die Analyse der Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die Lungengesundheit wurden insgesamt 3 systematische Reviews gefunden (Tan et al. 2006; Reece 2009; Tetrault et al. 2007) (◘ Tab. 3.4).

Tetrault et al. (2007)

Tetrault et al. führten ein systematisches Review von hoher Qualität durch. Die Autoren analysierten 34 Studien mit insgesamt 16.929 Probanden zu akuten und längerfristigen respiratorischen und pulmonalen Auswirkungen des Cannabiskonsums. Kurzfristige Effekte nach Rauchen von Cannabispräparaten auf die Lungenfunktion wurden in 12 älteren Laborstudien untersucht (Publikationszeitraum 1973–1992). Von den 6 Studien, welche akute Effekte auf die spezifische Atemwegsleitfähigkeit untersuchten, berichteten alle einen Anstieg im Bereich von 6–48% bis zu 1 h nach Konsum. 4 weitere Studien untersuchten das forcierte Exspirationssekundenvolumen (FEV_1),

◘ **Tab. 3.4** Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabiskonsum und Lungengesundheit“

Studie	Studientyp	Anzahl	Thematische Schwerpunkte	Limitationen	Evidenzgrad
Respiratorische Effekte					
Tetrault et al. (2007)	SR	n* = 34 n** = 16.929	Methodisch sehr gute Übersichtsarbeit über die kurzfristigen Effekte von Cannabisrauchen auf den Atemtrakt sowie die respiratorischen Folgen von Cannabis bei Langzeitkonsum. Experimentelle Studien, Querschnitt-, Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, Fallstudien.	Einzelstudien häufig schlecht kontrolliert.	3
Tan et al. (2006)	SR	n* = 4 n** = 10	Systematisches Review über den Zusammenhang von Cannabisrauchen und bullösem Lungenemphysem anhand von 10 Fallberichten.	Niedrige methodische Qualität des SRs, Ko-Konsum mit Tabak bei allen Fällen.	4
Reece (2009)	SR	n* = 153 n** = ?	Systematische und thematisch breite Übersichtsarbeit zu den Folgen von Cannabiskonsum auf psychische, kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen sowie auf Knochen, Hirnentwicklung, Mutagenese, onkogene und genotoxische Wirkung. Fallstudien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien.	Niedrige methodische Qualität des SRs. Eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse, da Studiencharakteristiken nicht erläutert wurden.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review

und 3 davon berichteten einen Anstieg dieses Messwertes, während eine Studie keinen Unterschied zur Baseline oder Kontrollbedingungen aufzeigen konnte.

Gegenläufige Effekte wurden in einer Studie berichtet, welche Auswirkungen eines längerfristigen Cannabiskonsums (47–59 Tage) erfasste. Hier zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion der spezifischen Atemwegsleitfähigkeit und auch des forcierten Exspirationssekundenvolumens (Tashkin et al. 1976). Zusätzlich wurden in Einzelstudien noch eine Erhöhung des „peak flow", eine Erniedrigung des Atemwegwiderstands sowie eine Minderung von induzierten Bronchospasmen bei Asthmapatienten durch Cannabis beschrieben.

Effekte von chronischem Cannabisrauchen auf die Lungenfunktion, mit variierender Konsumdauer, -stärke und Abstinenzzeitraum, wurden in 14 Studien mit unterschiedlichsten methodischen Ansätzen untersucht: 10 Querschnittstudien, 3 Kohortenstudien und 1 Fallstudie. Da sehr unterschiedliche Messvariablen und Konsumkriterien in den Einzelstudien angewandt wurden, ergaben sich hier keine klaren Schlussfolgerungen: Es zeigte sich u. a. kein Effekt, oder aber ein verringertes Ausatemvolumen sowie verringerte Diffusionskapazität der Lunge. In 3 Querschnittstudien und 2 Kohortenstudie zeigte sich eine verringerte Ratio von FEV_1 zur forcierten Vitalkapazität (= Messgröße für die Abnahme der Lungenfunktion), wohingegen 2 Querschnittstudien keinen Effekte auf diese Ratio berichteten.

Bezüglich des möglichen Risikos für respiratorische Erkrankungen nach chronischem Cannabiskonsum wurden 14 Studien untersucht (9 Querschnittstudien, 3 Fallstudien, 1 Fall-Kontroll-Studie, 1 Kohortenstudie). Alle inkludierten Studien berichteten konsistent von erhöhtem Vorkommen respiratorischer Komplikationen durch das Rauchen von Cannabispräparaten. 3 große Querschnittstudien und 1 Kohortenstudie berichteten einheitlich von erhöhten Risikoraten für Husten, Sputum und Keuchen (OR 1,53–2,98) nach Kontrolle bezüglich des Tabakrauchens, weitere Studien fanden eine Assoziation zu Bronchitis, Dyspnoe, Pharyngitis, heisere Stimme und Verschlechterung von Asthma – auch wenn nicht in allen Studien die Cannabiseffekte vom Tabak getrennt werden konnten.

Tan et al. (2006)

Die Autoren erstellten ein systematisches Review von niedriger methodischer Qualität zum Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem bullösen Lungenemphysem und dem spontanen Pneumothorax (eingeschränkte Atmung durch Behinderung der Ausdehnung des Lungenflügels). Berichtet wird über 10 Einzelfälle aus insgesamt 4 Studien. In den 10 Fällen (9 männliche Patienten und 1 Frau; durchschnittliches Alter von 35 Jahren) zeigte sich ein bullöses Lungenemphysem bei gleichzeitigem Cannabiskonsum. Alle Patienten konsumierten sowohl Cannabis als auch Tabak, mit heterogenen Angaben zur Konsumstärke und -dauer von Cannabis (moderater bis starker, täglicher Konsum).

Die Evidenz bezüglich Cannabiskonsum und bullösen Lungenemphysemen nur anhand der Fallberichte ist allerdings zu gering, um einen (kausalen) Zusammenhang zu beurteilen.

Reece (2009)

Reece erstellte einen breit gefächerten systematischen Review zur allgemeinen Toxikologie von Cannabis von eher niedriger methodischer Qualität. Für den Themenbereich respiratorische Effekte wurden neben allgemeinen Zitaten zur Inhalation und Inhaltsstoffen des Cannabisrauchs noch 4 weitere Einzelstudien zu respiratorischen Effekten erwähnt, von denen 2 bereits bei Tan et al. (2006) eingeschlossen wurden. Damit verbleiben eine neuseeländische Kohortenstudie mit 339 Probanden, die nach Cannabis, Nikotin und Mischkonsum getrennt untersucht wurden (Aldington et al. 2007), sowie ein einzelner vernachlässigbarer Fallbericht zur zystischen Lungenerkrankung nach Cannabiskonsum (bei gleichzeitigem Tabakrauchen), welche nicht bei Tetrault et al. (2007) vorkommen.

Aldington et al. (2007) berichteten von einem dosisabhängigen Zusammenhang zwischen dem Rauchen von Cannabis mit erhöhter Ventilationsobstruktion (Atembehinderung), Funktionsstörungen der großen Atemwege und Hyperinflation (Lungenüberblähung). Bezüglich der Ventilationsobstruktion zeigten sich bereits nach einem Joint Cannabis vergleichbare Effekte wie nach 2,5–5 Tabakzigaretten. Dieser Befund ergibt sich möglicherweise aus den bereits beschriebenen

Unterschieden bezüglich Zusammensetzung und Inhaltionsform bei geurauchtem Cannabis gegenüber Tabak (Aldington et al. 2007). Cannabiskonsum war dagegen eher weniger mit Lungenemphysemen assoziiert, welche sich hauptsächlich in den Tabak rauchenden Kohorten zeigten.

Zusätzlich werden bei Reece (2009) noch 3 Studien zum Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Lungenkrebs zitiert, welche sich aber alle auch in den von uns eingeschlossenen systematischen Reviews zum Thema Cannabis und Krebs wiederfinden und daher hier nicht einzeln besprochen werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Endocannabinoide finden sich im Herzgewebe und sind an der Regulation der Herzrate sowie dem Blutdruck beteiligt (Goyal et al. 2017). Das eCB-System übt im kardiovaskulären System vor allem eine vasorelaxierende Wirkung über unterschiedliche Wirkmechanismen aus (z. B. über CB1-, CB2-, TRPV1-Rezeptoren sowie über eCB-unabhängige Mechanismen), was sowohl in präklinischen Studien als auch in Humanstudien gezeigt wurde (Goyal et al. 2017; Stanley et al. 2016). Weitere Studien berichten von gegenläufigen Effekten der beiden Cannabinoid Rezeptoren und beschreiben potenzielle kardioprotektive Effekte des CB2-Rezeptors (Goyal et al. 2017)

Problematisch bei der Untersuchung möglicher kausaler Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und kardiovaskulären Störungen ist die Tatsache, dass Patienten bei der Aufnahme verständlicherweise ihren illegalen Konsum oft unerwähnt lassen und dieser vom medizinischen Personal im Kontext kardiovaskulärer Komplikationen auch selten abgefragt wird (Hackam 2015). Auch findet sich hier ebenfalls die Problematik einer deutlichen Überlappung mit Effekten des Tabakkonsums.

Für die Analyse der Evidenzlage bezüglich der Auswirkungen des Cannabiskonsums auf kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen wurden insgesamt 5 systematische Reviews berücksichtigt (Reece 2009; Hackam 2015; Esse et al. 2011; Korantzopoulos et al. 2008; Grotenhermen 2010). 2 Studien erstellten eine Übersicht über Fallstudien bezüglich eines Zusammenhangs von Cannabiskonsum mit zerebrovaskulären Ereignissen (Hackam 2015; Esse et al. 2011), 1 Studie zur cannabisinduzierten Arteriitis (Grotenhermen 2010), 1 Studie zum Vorhofflimmern (Korantzopoulos et al. 2008) sowie 1 allgemeines systematisches Review bezüglich somatischer Auswirkungen des Cannabiskonsums (Reece 2009) (◘ Tab. 3.5).

Hackam (2015)

Hackam erstellte ein systematisches Review von akzeptabler methodischer Qualität für den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und zerebrovaskulären Ereignissen anhand von 34 Fallstudien und Fallserien mit insgesamt 64 Patienten. Die Altersspanne lag zwischen 15 und 64 Jahren, der Cannabiskonsum (Art, Dauer, Intensität) wurde nicht spezifiziert. Ein zeitlicher Zusammenhang wurde als gegeben angesehen, wenn der Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke innerhalb von 24 h nach dem Cannabiskonsum auftraten.

Eine solche zeitliche Beziehung konnte in 81% der untersuchten Fälle aufgezeigt werden. In 70% der Fälle konnten zudem andere Ursachen des Infarkts durch hinreichende Anamnese ausgeschlossen werden. Bei 22% der Patienten traten wiederholt Schlaganfälle auf, wenn der Cannabiskonsum fortgeführt wurde. Bei 50% der Patienten lagen allerdings zudem weitere Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse vor, insbesondere Tabak- (34%) und Alkoholkonsum (11%). Dieser Zusammenhang wurde in 2 epidemiologischen Studien näher untersucht.

Eine Querschnittstudie aus Texas analysierte ischämische (n = 998) und hämorrhagische Schlaganfälle (n = 937) (Zeitraum: 2000–2003) und deren Zusammenhang mit vorherigem Cannabiskonsum. Die Daten zeigten, dass Cannabiskonsum mit einem signifikant höheren Risiko für einen ischämischen Insult verbunden war (korr. OR: 1,76, 95% KI: 1,15–2,71), selbst nach Berücksichtigung des Alkohol- und Tabakkonsums sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren und weiteren medizinischen Konditionen (Westover et al. 2007). Dagegen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit hämorrhagischen Schlaganfällen.

Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie analysierte 160 Schlaganfallpatienten mit wiederholtem Schlaganfall, und 160 Kontrollen aus Neuseeland

3

Tab. 3.5 Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und kardiovaskuläre Effekte"

Kardiovaskuläre Effekte					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Hackam (2015)	SR	n* = 34 n** = 64	Systematische Analyse des Zusammenhangs von Cannabiskonsum und Schlaganfällen innerhalb von 24 Stunden nach Konsum. Fallstudien und Fallserien	Mehr als die Hälfte der Patienten hatte begleitende Risikofaktoren für Schlaganfall.	4
Esse et al. (2011)	SR	n* = 16 n** = 21	Systematisches Review über den Zusammenhang von illegalem Drogenkonsum und Schlaganfall. Zu Cannabis 15 Fallberichte und eine epidemiologische Studie	Niedrige methodische Qualität des SRs.	4
Grotenhermen (2010)	SR	n* = 19 n** = 57	Evaluation der Ätiologie von cannabisassoziierter Arteriitis und dem Zusammenhang von Cannabiskonsum mit Thromboangiitis oliterans (TAO). Fallberichte und Fallserien.	Niedrige methodische Qualität des SRs. Gleichzeitiger Ko-Konsum mit Tabak.	4
Korantzopoulus et al. (2008)	SR	n* = 5 n** = 6	Systematisches Review über 6 Fallberichte von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit Cannabiskonsum.	Geringe Fallzahl. Keine Berücksichtigung weiterer potenzieller Risikofaktoren.	4
Reece et al. (2009)	SR	n* = 153 n** = ?	Systematische und thematisch breite Übersichtsarbeit zu den Folgen von Cannabiskonsum auf psychische, kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen sowie auf Knochen, Hirnentwicklung, Mutagenese, onkogene und genotoxische Wirkung. Fallstudien und Fallserien, experimentelle Studien, eine Kohortenstudie.	Niedrige methodische Qualität des SRs. Eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse, da Studiencharakteristiken nicht erläutert wurden.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review

berichteten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Cannabiskonsumenten (OR 2,3; 95% KI: 1,08–5,08), welches sich aber nach der Kontrolle für Tabakrauchen nicht mehr signifikant zeigte (OR 1,59; 95% KI: 0,71–3,7) (Barber et al. 2013).

Esse et al. (2011)

Die Autoren erstellten ein systematisches Review bezüglich der Auswirkungen illegalen Drogenkonsums auf zerebrovaskuläre Ereignisse für den Zeitraum von 1950–2011 von niedriger Qualität. Für das Unterkapitel Cannabis wurden insgesamt 15 Fallberichte und 1 epidemiologische Studie beschrieben. Dabei kamen hier zusätzlich zu den bereits bei (Hackam 2015) eingeschlossenen Fallstudien noch 7 Fälle hinzu, die bei Hackam nicht berücksichtigt wurden. Eine dieser Studien war ein ischämischer Infarkt bei einer weiblichen Patientin (Duchene et al. 2010), wohingegen bei allen anderen Fällen ischämische Infarkte bei Männern berichtet wurden.

Die Autoren schlussfolgern, dass kein konsistentes Muster der Infarktverteilung identifiziert werden konnte. Zudem erwähnen die Autoren potenzielle Pathomechanismen von cannabisinduzierten zerebrovaskulären Ereignissen. Denkbar wären hier beispielsweise eine durch den Cannabiskonsum bedingte Hypotonie, Gefäßspasmen oder Arrhythmien mit dadurch bedingter Kardioembolie. Da diese Phänomene allerdings oftmals transient sind, lässt sich ein direkter Zusammenhang mit Cannabiskonsum und darauf folgenden Infarkten schwer belegen.

Grotenhermen (2010)

Grotenhermen erstellte eine systematische Übersicht von niedriger Qualität von Fallberichten über einen Zusammenhang von Cannabis und Arteriitis anhand von 15 Studien mit insgesamt 57 Fällen von Arteriitis, die einer Thromboangiitis obliterans (TAO, Buerger-Syndrom) ähnelten und mit Cannabiskonsum in Zusammenhang gebracht wurden. Zusätzlich erfolgte noch eine Übersicht über kardiovaskuläre Effekte von Cannabioiden (Publikationszeitraum 1970–2009).

Die TAO ist eine seltene Erkrankung mit entzündungsbedingtem Verschluss (Okklusion) kleiner und mittelgroßer Gefäße der Extremitäten, die gehäuft junge, männliche Tabakraucher betrifft. 29 der 57 hier analysierten Arteriitisfälle sind älteren Datums und wurden bereits 1960 in einer marokkanischen Studie berichtet (Sterne und Ducastaing 1960). Alle anderen Fallberichte erschienen zwischen 1999 und 2008 und liegen mit Ausnahme einer amerikanischen Studie im europäischen Raum. Betroffen sind meist junge Männer (18–48 Jahre, lediglich 4 weibliche Patienten sind beschrieben). Neben dem Cannabiskonsum lag auch in den meisten Fällen zusätzlich Tabakkonsum bei den Patienten vor, außer bei den marokkanischen Fällen, da es hierzu keine Angaben gab. Der Autor erwähnt, dass offenbar in Nordafrika typischerweise Cannabis gemeinsam mit Tabak geraucht wird und somit auch hier konfundierender Tabakkonsum angenommen werden kann.

Der Autor schlussfolgert, dass die Terminologie cannabisassoziierte Arteriitis inkorrekt ist, da sich das Krankheitsbild mit einer TAO überschneidet. Aufgrund des konfundierenden, gleichzeitigen Tabakkonsums kann zudem anhand der aktuellen Literatur keine Kausalität des Cannabiskonsums auf die TAO aufgezeigt werden.

Zusätzlich erfolgte eine Übersicht der (meist älteren) Literatur bezüglich kardiovaskulärer Effekte von Cannabinoiden. Akute Effekte umfassen z. B. die Dilation der kleinen Gefäße im Auge (Plange et al. 2007), Gefäßrelaxation der kleinen, aber nicht der großen mesenteralen Arterien (O'Sullivan et al. 2005) und Vasokonstriktion in den distalen Extremitäten (Jones 2002; Beaconsfield et al. 1972). Erwähnt werden zudem veränderte akute Cannabinoideffekte bei chronischen Cannabiskonsumenten durch Toleranzentwicklung. Dies betrifft u. a. eine verringerte Hypertonie, keine orthostatische Hypotonie mehr, Bradykardie anstatt Tachykardie (Jones 2002; Fredericks et al. 1981).

Korantzopoulos et al. (2008)

Die Autoren erstellten ein systematisches Review von akzeptabler Qualität zum Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Vorhofflimmern anhand von 6 Fallberichten bei jungen Patienten (14–35 Jahre, 3 Männer und 3 Frauen). Der Cannabiskonsum wurde nicht weiter spezifiziert. Vorhofflimmern trat dabei jeweils direkt oder innerhalb weniger Stunden nach dem Konsum von Cannabispräparaten auf. Trotz kurzer Dauer der Fibrillation und dem günstigen klinischen Verlauf in allen Fällen konnte bei der Hälfte der Patienten der Sinusrhythmus erst wieder medikamentös hergestellt werden. 5 der 6 Fälle zeigten zudem Symptome von Tachykardie (Palpitationen). Da Tachykardie eine häufige Folge des Cannabiskonsums darstellt, aber nur sehr wenige Fallberichte von Vorhofflimmern nach Cannabiskonsum berichten, scheint es wahrscheinlich, dass kurze, selbstterminierende Episoden von Vorhofflimmern unbemerkt bleiben und deren Inzidenz im Zusammenhang mit Cannabiskonsum folglich deutlich unterschätzt wird.

Limitierend bleibt in dieser Studie jedoch die kleine Fallanzahl zu erwähnen sowie die Tatsache, dass potenzielle weitere Risikofaktoren (wie z. B. Tabak und Alkoholkonsum) bei den vorliegenden Fällen (bis auf strukturelle Herzerkrankungen) nicht erfasst oder berücksichtigt wurden. Da jedoch Vorhofflimmern einerseits das Embolieri-

siko erhöht, was potenziell mit den erhöhten Schlaganfallraten assoziiert sein könnte, als auch andererseits zu den hämodynamischen Veränderungen bei chronischen Cannabiskonsumenten beitragen könnte, wäre eine umfassendere Untersuchung dieser klinischen Komplikation in weiteren Studien anzuraten.

Reece (2009)

Reece erstellte ein systematisches Review zu allgemeinen toxikologischen Effekten chronischen Cannabiskonsums von niedriger Qualität. Zunächst erfolgt eine Beschreibung kardiovaskulärer cannabinoider Effekte, welche u. a. phasische Vasodilatation (Gefäßerweiterung), Bluthochdruck und Tachykardie (oftmals assoziiert mit orthostatischem Hypotonus) umfassen, und es wird auf eine Toleranzentwicklung bezüglich der meisten dieser Effekte bei chronischen Konsumenten hingewiesen (Jones 2002; Sidney 2002). Des Weiteren werden verschiedene Fallstudien zu kardiovaskulären Ereignissen erwähnt, von denen die meisten bereits in oben beschriebenen Studien eingeschlossen waren. Details zum Cannabiskonsum und konfundierenden Faktoren werden nicht erwähnt.

Zusätzlich wird hier der Fall eines Niereninfarkts nach starkem Cannabiskonsum (Lambrecht et al. 1995) beschrieben, 4 Fälle eines Myokardinfarkts (Charles et al. 1979; Kotsalou et al. 2007; Montisci et al. 2008; Cappelli et al. 2008), 1 Fall eines Priapismus im Zusammenhang mit Cannabis bei Sichelzellanämie (Birnbaum und Pinzone 2008) sowie 1 Fall einer Kardiomyopathie (Ting 2007). Der Autor beschreibt zudem eine prospektive Studie aus den USA (Mukamal et al. 2008), die bei der Untersuchung von 1.913 Patienten mit Myokardinfarkt einen signifikanten, dosisabhängigen Zusammenhang mit vorherigem Cannabiskonsum berichtet (korrigierte „Hazard Ratios“ von 2,5 bei weniger als wöchentlichem Konsum und 4,2 bei einer wöchentlichen Konsumhäufigkeit). Die Autoren berichten, dass dieser Zusammenhang auch nach Kontrolle für Koffein und Tabakkonsum bestehen bleibt („Hazard Ratio“ 3,1; 95% KI: 1,3–7,5).

Zusätzlich wird noch eine ältere Studie erwähnt, in welcher bei 10 jungen und gesunden Männern die Effekte von injiziertem THC (25 µg/kg) auf die Herztätigkeit 5–120 min nach Injektion untersucht wurde (Kanakis et al. 1976). Hierbei zeigte sich eine Verlängerung der Systole (17 ms) und der linksventrikulären Auswurfzeit (24 ms), eine Reduzierung der Präejektionsperiode (9 ms) sowie ein Anstieg der Herzrate (um 32 Schläge/min), was zusammengenommen eine erhöhte Herztätigkeit mit erschwerter Myokardperfusion widerspiegelt.

Krebserkrankungen

Im Zusammenhang mit Krebserkrankungen bringt man Cannabis zunächst mit dem therapeutischen Einsatz bei Palliativerkrankungen in Verbindungen, für welche medizinische Cannabisprodukte schon seit längerer Zeit Verwendung finden. In den letzten Jahren kamen Cannabinoide (pflanzlich oder synthetisch) zudem immer öfter als potenzielle Antikrebssubstanzen ins Gespräch, aufgrund ihrer antitumoralen Effekte (z. B. Apoptose, Zellzyklusarrest, Inhibition von Zellmigration und Angiogenese) (s. auch ► Abschn. und 4.4 zur medizinischen Nutzung).

Es wurde mehrfach anhand präklinischer Studien, aber auch bei Untersuchungen von Tumorgewebe von Krebspatienten berichtet, dass das eCB-System adaptive Veränderungen während der Tumorentwicklung durchläuft, die v. a. (mit wenigen Ausnahmen, abhängig von der Art der Tumorerkrankung) aus einer Zunahme an Endocannabinoidspiegeln und CB-Rezeptoren besteht sowie einer Reduktion der abbauenden Enzyme (z. B. FAAH) (Übersicht in Pisanti et al. 2013) und Martinez-Martinez et al. 2016). Die antitumoralen Effekte von Cannabinoiden scheinen dabei hauptsächlich über den CB2-Rezeptor vermittelt zu werden. Es häufen sich aber auch die Berichte über eine potenzielle Rolle dieses Rezeptors bezüglich tumorfördernder und immunsuppressiver Effekte und damit einem negativen Einfluss auf eine Krebserkrankung. Diese Befunde fanden sich sowohl in vitro als auch in vivo (Pisanti et al. 2013; Martinez-Martinez et al. 2016).

Es konnte zudem gezeigt werden, dass ein bestimmter Spiegel an THC (vergleichbar den Serumspiegeln bei Patienten mit therapeutischer THC-Behandlung) die Proliferation von Krebszellen beschleunigt (Hart et al. 2004). Daher wird angenommen, dass die letztendliche Wirkung von Cannabinoiden auf das Wachstum von Tumoren

dosisabhängig ist und eine bimodale Wirkung denkbar scheint. Das würde bedeuten, dass möglicherweise niedrige (Endo)Cannabinoidspiegel das Wachstum und die Ausbreitung (Proliferation) von Tumoren begünstigen, wohingegen höhere Spiegel eine antitumorale Wirkung ausüben können (Pisanti et al. 2013).

Für die Bewertung der Evidenz zu den Auswirkungen des Cannabiskonsums auf das Krebsrisiko konnten 1 systematisches Review (Mehra et al. 2006) und 3 systematische Reviews/Metaanalysen (Huang et al. 2015; de Carvalho et al. 2015; Gurney et al. 2015) eingeschlossen werden. Huang et al. (2015) erstellten ein systematisches Review zum Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und verschiedenen Krebserkrankungen, sowie eine Metaanalyse zum Thema Hodenkrebs. Eine metaanalytische Berechnung derselben Studien zum Zusammenhang mit Hodenkrebs wurde zudem bei Gurney et al. (2015) durchgeführt. Mehra et al. (2006) erstellten ein systematisches Review zum Thema Lungenkrebs und de Carvalho et al. (2015) ein systematisches Review und eine Metaanalyse für Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich (◘ Tab. 3.6).

◘ **Tab. 3.6** Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Krebserkrankungen"

Krebserkrankungen					
Studie	**Studientyp**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**
Huang et al. (2015)	SR und MA	n* = 34/3 (MA) n** = 270.000	Systematisches Review mit guter Methodik über den Zusammenhang von Cannabiskonsum mit verschiedenen Krebsarten; eine MA zum Hodenkrebsrisiko. Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien.	Wenige Studien je Krebsart, zu wenige Daten zu reinen Cannabiskonsumenten/ meist Ko-Konsum mit Tabak oder Alkohol.	3
Gurney et al. (2015)	MA	n* = 3 n** = 2.138	Metaanalyse zum Einfluss von Cannabiskonsum auf das Hodenkrebsrisiko über 3 Fall-Kontroll-Studien. Differenzierte Analyse von Seminom und Nichtseminomkrebs.	Wenige Studien. Eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse, da alle Studien aus den USA und aus den 1990-er Jahren stammen.	4
de Carvalho et al. (2015)	SR und MA	n* = 10/6 (MA) n** = 13.931 (2235)	Methodisch sehr gute Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu dem Risiko von Krebs im Kopf- und Halsbereich im Zusammenhang mit Cannabiskonsum; nur Fall-Kontroll-Studien.	Globale Analyse berücksichtigt nicht potenzielle Unterschiede der Cannabiseffekte auf die sehr heterogenen Subtypen von Krebs.	4
Mehra et al. (2006)	SR	n* = 19 n** = 66.300	Methodisch sehr gute Übersichtsarbeit über den Zusammenhang von Cannabiskonsum mit Lungenkrebs sowie respiratorischen Problemen. Fall-Kontroll-Studien, experimentelle Studien, Kohortenstudien und Fallberichte.	Eingeschlossene Studien haben häufig Cannabiskonsum nur dichotom erhoben. Sehr junge Studienpopulation (durchschnittlich 33 Jahre) könnte Krebsrisiko unterschätzen.	3

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

Huang et al. (2015)

Huang et al. erstellten ein systematisches Review von akzeptabler methodischer Qualität über den Zusammenhang von Cannabiskonsum mit verschiedenen Krebsarten sowie eine Metaanalyse zum Hodenkrebsrisiko. Es wurden 34 Studien eingeschlossen: 4 Kohortenstudien und 30 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 270.000 Probanden. Der gleichzeitige Tabak- oder Alkoholkonsum wurden in den meisten Studien berücksichtigt. Davon bezogen sich 11 Studien auf Tumoren des oberen Aerodigestivtrakts (obere Luft- und Speisewege), 6 Studien auf Lungenkrebs, 3 Studien auf Hodenkrebs (hier erfolgte zusätzliche eine metaanalytische Berechnung), 6 Studien auf Krebserkrankungen bei Kindern, 1 Studie auf allgemeine Krebserkrankungen, 1 Studie auf Analkrebs, 1 Studie auf das Peniskarzinom, 2 Studien auf das Non-Hodgkin-Lymphom, 1 Studie auf Gliome, 1 Studie auf Blasenkrebs und 1 Studie auf das Kaposi-Sarkom.

Bezüglich des Aerodigestivtrakts zeigten sich widersprüchliche Befunde, und es ergibt sich keine klare Schlussfolgerung. 6 von 11 Studien berichten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Tumoren im Hals- und Kopfbereich (darunter populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien, gepoolte Daten und kleinere Fall-Kontroll-Studien), insbesondere nach Kontrolle gegenüber Tabakrauchen und Alkoholkonsum. 2 der 11 Studien berichten von einem erniedrigten Krebsrisko, eine davon bei Cannabiskonsumenten für Plattenepithelkarzinome (Liang et al. 2009) und 1 für Zungenkrebs (Marks et al. 2014). 4 der 11 Studien berichten dagegen auch nach Kontrolle für Tabakkonsum von einem erhöhten Krebsrisiko, teilweise mit dosisabhängigen Effekten, für das Oropharyngealkarzinom (Marks et al. 2014), Hals- und Kopftumoren (Gillison et al. 2008; Zhang et al. 1999). Eine Studie berichtet ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für ein Nasopharynxkarzinom (Feng et al. 2009), die Assoziation wurde allerdings bei einer Subgruppenanalyse für alleiniges Cannabisrauchen abgeschwächt. In einigen Studien zeigte sich zudem, dass eine Infektion mit humanen Papillomaviren möglicherweise als modifizierender Faktor agieren könnte.

Ein Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Lungenkrebs scheint plausibel aufgrund der karzinogenen Stoffe im Cannabisrauch und stärkeren Teerablagerungen in der Lunge beim Rauchen von Cannabisprodukten gegenüber Tabak (Huang et al. 2015). Die Evidenzlage ist allerdings auch hier bislang relativ dünn und heterogen. Von 6 Studien berichten 3 von einem signifikanten, teilweise dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Lungenkrebs, wobei der Ko-Konsum von Tabak nicht immer kontrolliert wurde und die Aussagekraft für reine cannabisassoziierte Effekte erschwert.

Eine große schwedische Kohortenstudie an 48.000 jungen Männern berichtete zwar von einem erhöhten Lungenkrebsrisiko bei einem moderaten Cannabiskonsum (>50 ×), es zeigte sich allerdings kein klarer dosisabhängiger Effekt (Callaghan et al. 2013). Eine Studie mit gepoolten Daten aus 6 Fall-Kontroll-Studien (Zhang et al. 2015) sowie eine weiteren Fall-Kontroll-Studie (Hashibe et al. 2006) berichteten dagegen keinen Zusammenhang.

Bezüglich Hodenkrebs berichteten alle 3 Studien konsistent von einem erhöhten Risiko bei Cannabiskonsum. Da Tabakrauchen generell nicht mit Hodenkrebs assoziiert wird, spricht dies für einen alleinigen Cannabinoideffekt. Die metaanalytische Berechnung der Studien ergab keine Assoziation zwischen jemaligem Cannabiskonsum und dem Risiko, an Hodenkrebs zu erkranken (OR 1,19; 95% KI: 0,7–2,0). Wurde allerdings lediglich die stärkere Konsumgruppe berücksichtigt (>1/Woche) und jene mit längerer Konsumdauer (>10 Jahre), zeigte sich ein erhöhtes Risiko (OR 1,56; 95% KI: 1,1–2,2 und OR 1,5; 95% KI: 1,1–2,1).

Des Weiteren wurde der Einfluss des elterlichen Cannabiskonsums auf Krebsraten bei Kindern in 6 Studien untersucht, wobei 5 der 6 Studien auf der gleichen Kohorte basieren („Children's Cancer study group"). 4 der 6 Studien berichteten höhere Risikoraten für Leukämie, Astrozytome und Rhabdomyosarkome bei Kindern, deren Eltern in der Gestationszeit Cannabis konsumierten, 2 Studien fanden dagegen keinen Zusammenhang zwischen elterlichem Cannabiskonsum und myeloider Leukämie oder Neuroblastomen bei Kindern, wobei sich das Risiko für Neuroblastome allerdings auf

ein 4-Faches erhöhte, wenn die Cannabisexposition im 1. Trimester stattfand.

Für weitere Krebsformen gab es insgesamt zu wenige Studien, um eine evidenzbasierte, reliable Einschätzung des Krebsrisikos durch Cannabiskonsum vorzunehmen.

Eine kalifornische Kohortenstudie an knapp 65.000 Personen erbrachte keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen jemaligem Cannabiskonsum und verschiedenen Krebsformen (RR 0,8; 95% KI: 0,5–1,2 bei Männern, RR 1,1; 95% KI: 0,8–1,3 bei Frauen), aber ein etwas höheres Risiko für Prostata- (RR 3,1; 95% KI: 1,0–9,5) und Zervikalkrebs (RR 1,4; 95% KI: 1,0–2,1) bei alleinigen Cannabiskonsumenten im Vergleich zu cannabisnaiven Nichtrauchern. Das Risiko zeigte sich allerdings nicht mehr signifikant erhöht, wenn alle Männer oder Frauen in der Analyse berücksichtigt und der Tabakkonsum sowie weitere Variablen kontrolliert wurden (Sidney et al. 1997b).

Zudem gibt es Hinweise auf ein höheres Risiko für Blasenkrebs und primäre maligne Gliome bei Cannabiskonsumenten, wobei beide Ergebnisse methodische Einschränkungen aufweisen. Eine Fall-Kontroll-Studie (Chacko et al. 2006) an 52 Patienten mit Urothelkarzinom und 154 Kontrollen fand höhere Risikoraten bei jemaligem Cannabiskonsum (RR 3,4), allerdings fehlt die Angabe von KIs, die Anzahl ist recht klein, und der Tabakkonsum (der selbst Risikofaktor ist) wurde nicht kontrolliert.

Eine amerikanische Kohortenstudie (Efird et al. 2004) mit über 100.000 Teilnehmern fand keinen Zusammenhang zwischen jemaligem Cannabiskonsum und Auftreten von malignen Hirntumoren (Glioma) (RR 1,9; 95% KI: 0,9–4,0), berichtet allerdings von einem erhöhten Risiko bei häufigerem Cannabiskonsum (mind. 1 × pro Monat) (RR 2,8; 95% KI: 1,3–6,2). Der Tabakkonsum und weitere Faktoren wurden bei der Analyse berücksichtigt, allerding sind mit 69 Gliomapatienten die positiven Fallzahlen in der Kohorte gering und beschränken daher die Generalisierbarkeit der Befunde.

Es wurde kein Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Krebserkrankungen im Anal- oder Penisbereich, Karposi-Sarkomen oder Non-Hodgkin-Lymphomen gefunden.

Gurney et al. (2015)

Gurney et al. erstellten eine Metaanalyse von hoher Qualität über die gleichen 3 Fall-Kontroll-Studien, die bereits bei Huang et al. (2015) bewertet wurden (Daling et al. 2009; Trabert et al. 2011; Lacson et al. 2012) und welche insgesamt 719 Patienten mit Hodenkrebs sowie 1.419 Kontrollen umfassten. 2 der 3 Studien kontrollierten für Tabakkonsum, welcher allerdings bei Hodenkrebs generell nicht als Risikofaktor betrachtete wird (Huang et al. 2015). Die Berechnung ergab uneindeutige Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Hodenkrebs und jemaligem sowie früherem Cannabiskonsum. Aktueller Cannabiskonsum erhöhte dagegen signifikant das Hodenkrebsrisiko (OR 1,62; 95% KI: 1,1–2,3). Ein hochfrequenter Konsum führte zu einer weiteren deutlichen Risikosteigerung (erhöhter wöchentlicher Konsum: OR 1,92; 95% KI: 1,4–2,7). Zudem wurde ein Zusammenhang mit der Dauer des Cannabiskonsums beobachtet (>10 Jahre Konsumdauer: OR 1,5; 95% KI: 1,3–3,4).

Die Autoren unterschieden zusätzlich zwischen Nichtseminomen und Seminomen (Keimzelltumoren der Spermatogonien), und bei einer Subtypenanalyse zeigten sich noch stärkere Effekte für die Gruppe der Nichtseminom-Hodenkrebserkrankungen. Hier zeigte sich ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko allgemein für aktuelle Cannabiskonsumenten (OR 2,09; 95% KI: 1,29–3,37), für Konsumenten mit häufigem Konsum (>1 × wöchentlich: OR 2,59; 95% KI: 1,6–4,19) und bei chronischem Konsum (>10 Jahre: OR 2,4; 95% KI: 1,52–3,8).

Da Nichtseminome ca. 7–10 Jahre früher auftreten als Seminome, sind vor allem junge Männer betroffen. Daling et al. (2009) erfragten das Einstiegsalter der Konsumenten und fanden, dass Konsumenten, die vor dem 18. Lebensjahr mit dem Cannabiskonsum begannen, ein deutlich höheres Risiko für eine Nichtsemiom-Hodenkrebserkrankung aufwiesen als Nichtkonsumenten (angepasste OR 2,8; 95% KI: 1,6–5,1), wohingegen sich dieser Unterschied nicht bei einem Konsumbeginn im Erwachsenenalter zeigte (OR 1,3; 95% KI: 0,6–3,2). Dieser Befund könnte auf spezifische Risikofaktoren bezüglich des Hodenkrebsrisikos bei Konsum während der pubertären Entwicklung hinweisen.

de Carvalho et al. (2015)

Die Autoren erstellten ein systematisches Review von hoher Qualität mit anschließender Metaanalyse für den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich. Inkludiert wurden 10 Studien für den systematischen Review und 6 Studien für die metaanalytische Berechnung, welche insgesamt Bezug auf 9 Fall-Kontroll-Studien nahmen (insgesamt 13.931 Probanden). Alle hier untersuchten Studien wurden bereits bei Huang et al. (2015) besprochen, daher wird hier nur kurz auf die Ergebnisse der Metaanalyse eingegangen. Hier zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen Lebenszeitkonsum von Cannabispräparaten und Krebserkrankungen des Aerodigestivtrakts (OR 1,02; 95% KI: 0,9–1,1, p = 0,72).

Mehra et al. (2006)

Mehra et al. erstellten ein systematisches Review von hoher Qualität zur Assoziation von Cannabiskonsum mit Lungenkrebs anhand von 19 ausgewählten Studien. Darunter befanden sich 4 experimentelle Studien, 5 prospektive Kohortenstudien, 2 retrospektive Kohortenstudien, 6 Fall-Kontroll-Studien und 2 Fallberichte. Für die Auswirkungen des Cannabiskonsums spezifisch auf Lungenkrebs bezogen sich allerdings nur 4 dieser Studien, wovon lediglich 2 Fall-Kontroll-Studien nicht zuvor bei Huang et al. (2015) berücksichtigt wurden (Sridhar et al. 1994; Taylor 1988). Alle weiteren Studien bezogen sich auf weitere Effekte der Lungengesundheit (z. B. molekulare Veränderungen der Bronchien, Teerexposition beim Cannabisrauchen, zytomorphologische Veränderungen von Speichelproben).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Assoziation von Cannabiskonsum mit Lungenkrebs nach der Kontrolle für Tabakkonsum sich anhand der damaligen Datenlage nicht aufzeigen lässt.

Gehirnstrukturelle Veränderungen

Zur Untersuchung der Evidenz bezüglich struktureller Gehirnveränderungen nach chronischem Cannabiskonsum konnten 2 systematische Reviews (Lorenzetti et al. 2010, 2016) und eine Metaanalyse (Rocchetti et al. 2013) eingeschlossen werden. Da alle Studien von Lorenzetti et al. (2010) ebenfalls in Lorenzetti et al. (2016) inkludiert waren, beschränkten wir uns hier auf die Darstellung der neueren Arbeit von 2016. Es handelt sich hierbei um Ergebnisse struktureller bildgebender Verfahren, wie beispielsweise die strukturelle Magnetresonanztomographie (sMRT) mit Analyse des gesamten Gehirns („whole brain automated analysis") oder einzelnen Gehirnregionen („region of interest"). Auf neurofunktionelle Prozesse (Bildgebung während spezifischer Verhaltensweise, z. B. Lösen von Aufgaben) wird in diesem Kapitel nicht eingegangen, da diese bereits beim Thema „Kognition" (► Abschn. 3.1) beschrieben wurden (◘ Tab. 3.7).

Lorenzetti et al. (2016)

Im Jahr 2016 erstellten Lorenzetti et al. ein systematisches Review von akzeptabler methodischer Qualität zu den neuroanatomischen Auswirkungen des Cannabiskonsums. 32 MRT-Studien mit insgesamt 1.427 Probanden wurden inkludiert. Der Cannabiskonsum der untersuchten Probanden war chronisch und regelmäßig (täglich oder beinahe täglich), wobei der Einstieg in den Konsum bei den meisten Konsumenten zwischen 15 und 17 Jahren lag. Die Konsumdauer variierte allerdings stark zwischen den Studien (zwischen 2 und 23 Jahren). In den meisten Studien (außer bei 3 Studien) wurden zudem Cannabinoidkomponenten bei Konsumenten erfasst (z. B. Urin, Blut, Haare).

Für den Konsum von Alkohol und Tabak wurde kontrolliert. Die Autoren schlussfolgern, dass der regelmäßige Cannabiskonsum mit neuroanatomischen Veränderungen assoziiert ist. Dies betrifft insbesondere Gehirnregionen mit einer hohen Dichte an CB1-Rezeptoren – insbesondere den Hippocampus (7 Studien), gefolgt von Amygdala (7 Studien), Striatum (2 Studien), Präfrontalcortex (2 Studien), Orbitofrontalcortex (2 Studien), Parietalcortex (4 Studien), Inselcortex und Kleinhirn (je 3 Studien).

Leider wurde im Review nicht differenziert, welche der ausgewerteten Studien die jeweilige Region nicht untersuchten oder aber keinen Effekt berichteten, was die Bewertung der Ergebnisse erschwert. Am konsistentesten zeigten sich in den Studien folgende regionsspezifische strukturelle Veränderungen:

Tab. 3.7 Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und gehirnstrukturelle Veränderungen“

Gehirnstrukturelle Veränderungen					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Lorenzetti et al. (2016)	SR	n* = 32 n** = 1427	Methodisch gutes Review über neuroanatomische Veränderungen im Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum. Berücksichtigung unterschiedlicher Cannabinoide und Umfang des Cannabiskonsums. Fall-Kontroll-Studien.	Fall-Kontroll-Studien verfügen häufig über keine objektive Quantifizierung von Cannabiskonsum.	4
Rocchetti et al. (2013)	MA	n* = 14 n** = 727	Methodisch sehr gute MA über den Effekt von Cannabiskonsum auf die graue und weiße Substanz in verschiedenen Hirnregionen. Basierend auf Fall-Kontroll-Studien.	Wenige Studien; hohe Varianz in der Konsumdauer.	4
Lorenzetti et al. (2010)	SR	n* = 13 n** = 578	Frühere Übersichtsarbeit zu strukturellen Hirnveränderungen im Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum. Basierend auf Fall-Kontroll-Studien.	Große Studienunterschiede bezüglich des Cannabiskonsums, der Messmethoden und der Ausschlusskriterien für Ko-Konsum anderer Drogen.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

- volumetrische Veränderung (meist Reduktion, mit Ausnahme von Kleinhirn und Nucleus accumbens, für welche eine Volumenvergrößerung beschrieben wurde),
- höhere Dichte der grauen Substanz (6 Studien mit Befunden zu Amygdala, Präfrontalcortex, Parietalcortex, Striatum und 2 mit gegenläufigen Befunden – verringerte Dichte – in kortikalen Regionen),
- veränderte Form der Hirnregion,
- kortikale Dicke.

Die Autoren berichten zudem von einem ausgeprägten Zusammenhang zwischen den gefundenen strukturellen Hirnveränderungen nach Cannabiskonsum und regionsspezifischer Dichte an CB1-Rezeptoren. Einige Studien (4 von 6) berichteten zudem von einer spezifischen Assoziation zwischen neuroanatomischen Veränderungen im Hippocampus, Kleinhirn und präfrontalen Arealen und der quantifizierten Nachweisbarkeit von THC und CBD (z. B. durch Haaranalysen), wobei sich negative Effekte hauptsächlich durch hohe THC-Raten zeigten, welche teilweise durch CBD abgemindert werden konnten.

Die Autoren erklären diese Befunde mit möglichen neurotoxischen Effekten (z. B. Schrumpfen der Zellkörper von Nervenzellen, Reduktion von Synapsen) durch eine neuronale Akkumulierung von THC, welche präklinisch beschrieben wurde (Landfield et al. 1988; Scallet et al. 1987). Durch seine neuroprotektiven Eigenschaften sowie seine inhibitorische Wirkung am CB1-Rezeptor (s. ► Abschn. 1.3) könnte CBD diesen Effekten potenziell entgegenwirken, dem steht allerdings der Trend für ein reduziertes Vorkommen von CBD (zugunsten einer höheren Ratio von THC) in Cannabispräparaten für den Freizeitgebrauch gegenüber (ElSohly et al. 2016; Lorenzetti et al. 2016; Swift et al. 2013).

Rocchetti et al. (2013)

Die Autoren führten eine Metaanalyse von hoher methodischer Qualität zu den Effekten von chronischem Cannabiskonsum auf hirnstrukturelle Veränderungen im sMRT aus, auch wenn nur wenige Studien (14) mit insgesamt 727 Probanden inkludiert wurden. Ein Fokus der Analyse lag auf Veränderungen der grauen und weißen Substanz. Metaanalytische Berechnungen erfolgten lediglich, wenn mindestens 3 Studien für eine spezifische Region vorhanden waren. Ergebnisse werden daher berichtete für:

- das intrakranielle Volumen (Hirngewebe und Liquorräume),
- Gesamtgehirnvolumen,
- Amygdala und
- Hippocampus.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabiskonsumenten und Kontrollen wurden für das intrakranielle und das Gesamtgehirnvolumen berichtet. Für den gesamten amygdaloiden Komplex zeigte sich eine Volumenreduktion bei Cannabiskonsumenten gegenüber Nichtkonsumenten (Hedge's g = −0,302; 95% KI, −0,53 bis −0,07; p = 0,009). Allerdings zeigte sich für diesen Befund bei weiterer Analyse ein Publikationsbias. Für den Hippocampus (links und rechts) zeigte sich zudem eine Volumenreduktion der grauen Substanz in Cannabiskonsumenten versus Kontrollen (Hedge's g = −0,439; 95%CI, −0,78 bis −0,10; p = 0,011), dieser Effekt erreichte allerdings keine Signifikanz für eine getrennte Analyse der Hemisphären (linker und rechter Hippocampus). Dieser Befund wurde nicht durch einen Publikationsbias beeinträchtigt. Es zeigte sich auch keine Korrelation mit der Dauer des Cannabiskonsums, was die Autoren auf die hohe Varianz der Konsumdauer zwischen den Studien (2,5–20 Jahre) zurückführen.

Interessanterweise zeigte sich zudem eine signifikante Korrelation zwischen der hippocampalen Volumenreduktion bei Cannabiskonsumenten und dem Publikationsjahr der untersuchten Studien – wobei neuere Studien größere Gruppenunterschiede gegenüber Kontrollen berichten. Die Autoren führen dies auf erhöhte THC-Konzentrationen bzw. veränderte THC/CBD-Ratios in aktuelleren Cannabisprodukten zurück.

Auswirkungen des Cannabiskonsums während der Schwangerschaft

Für die Risikobewertung somatischer Konsequenzen des Cannabiskonsums stehen zunächst direkte Auswirkungen auf den Konsumenten im Vordergrund, von hoher Relevanz sind allerdings zudem potenzielle Auswirkungen auf das ungeborene Kind und dessen weitere Entwicklung, wenn der Cannabiskonsum während der Schwangerschaft stattfindet.

Das eCB-System ist ein entscheidender Modulator früher neuronaler Reifungsprozesse während der Embryonalentwicklung (▶ Abschn. 1.2.4; Maccarrone et al. 2014). Ein Eingriff in diese wichtigen physiologischen Funktionen des eCB-Systems während dieser kritischen Phase durch den Konsum von Cannabinoiden, und die damit einhergehende Aktivierung der CB-Rezeptoren, könnte daher möglicherweise einen Einfluss auf die Fetusentwicklung ausüben.

Zur Bewertung der Evidenz bezüglich der Auswirkungen des Cannabiskonsums während der Schwangerschaft sowie auf das Neugeborene und die kindliche Entwicklung konnten insgesamt 4 systematische Reviews eingeschlossen werden (Reece 2009; Gunn et al. 2016; Irner 2012; Williams und Ross 2007). Das systematische Review und Metaanalyse von Gunn et al. (2016) befasste sich zudem als einzige Studie zusätzlich mit der Gesundheit der Mutter während der Schwangerschaft. Die beiden systematischen Reviews von Irner (2012) und Williams und Ross (2007) untersuchen Cannabiseffekte lediglich als Nebenkapitel neben anderen legalen und illegalen Drogen und beziehen sich beide fast ausschließlich mit wenigen Ausnahmen auf publizierte Daten der Ottawa Prenatal Prospective Study aus Kanada zu Auswirkungen von pränataler Cannabisexposition auf die kindliche Entwicklung bis ins Jugendalter. Da die Studie von Irner (2012) aktueller und qualitativ hochwertiger ist, wird dieser Review für die Ottawa-Ergebnisse herangezogen und noch durch die wenigen weiteren Studien aus Williams und Ross (2007) ergänzt. Bei Reece (2009) handelt es sich um ein systematisches Review zu den allgemeinen somatischen Auswirkungen des Cannabiskonsums mit dem Unterkapitel fetale Entwicklung (◘ Tab. 3.8).

■ **Tab. 3.8** Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Auswirkungen von Cannabis während der Schwangerschaft“

Cannabis in der Schwangerschaft					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Gunn et al. (2016)	SR und MA	n* = 24/12 (MA) n** = 62.282 (3107)	Qualitativ sehr hochwertiges Review zu den Effekten von Cannabiskonsum während der Schwangerschaft auf die Gesundheit der Mutter und der Neugeborenen. Hauptsächlich Kohortenstudien. MA über Studien zu Anämie während der Schwangerschaft sowie mehreren neonatalen Parametern.	Häufiger Polysubstanzkonsum der Studienteil-nehmerinnen. Kaum überlappende Befunde zu Schwangerschafts-komplikationen.	3
Irner (2012)	SR	n* = 3 n** = 722	Systematisch Übersichtsarbeit zu den Auswirkungen von intrauteriner Exposition von Alkohol und/oder anderen Drogen auf die körperliche und mentale Gesundheit in der Adoleszenz. 3 Longitudinalstudien zu den Effekten von Cannabis	Keine reinen Cannabiseffekte, da gleichzeitiger Ko-Konsum mit Alkohol und/oder Tabak erlaubt war.	3
Williams und Ross (2007)	SR	n* = 6 n** = 190	Systematischer Überblick über die Auswirkung pränataler Exposition verschiedener Toxine auf die Gesundheit/Kognition. Zu Cannabis lagen nur Daten einer kanadischen prospektiven Studie vor.	Niedrige methodische Qualität des SRs. Eingeschränkte Generalisierbarkeit, da sich 5 der 6 Studien zu Cannabis auf die gleiche Kohorte beziehen.	2
Reece (2009)	SR	n* = 153 n** = ?	Systematische und thematisch breite Übersichtsarbeit zu den Folgen von Cannabiskonsum auf psychische, kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen sowie auf Knochen, Hirnentwicklung, Mutagenese, onkogene und genotoxische Wirkung. Hauptsächlich Kohortenstudien.	Niedrige methodische Qualität des SRs. Eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse, da Studiencharakter-istiken nicht erläutert wurden.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

Gunn et al. (2016)

Gunn et al. (2016) erstellten ein systematisches Review sowie eine Metaanalyse zur Anämie von hoher methodischer Qualität. Untersucht wurden die Auswirkungen des Cannabiskonsums während der Schwangerschaft auf die Gesundheit der Mutter sowie Auswirkungen auf das Neugeborene (6 Wochen post partum) anhand von 24 Studien (1 Fall-Kontroll-Studie, 1 Querschnittstudie und 22 Kohortenstudien) mit insgesamt 62.282 Probanden.

Tabak als konfundierende Variable konnte nicht ausgeschlossen werden. Anämie (Blutarmut) der Mutter wurde in 6 Studien untersucht, von

denen 5 keinen Zusammenhang mit Cannabiskonsum berichteten, wohingegen eine amerikanische Kohortenstudie eine höhere Prävalenz von Anämie bei Cannabiskonsumentinnen (21,3%) im Vergleich zu Nichtkonsumentinnen (14,9%) berichtet. Die metaanalytische Berechnung dieser 6 Arbeiten ergab insgesamt ein signifikant erhöhtes Risiko für Anämie bei Frauen mit Cannabiskonsum während der Schwangerschaft (pooled OR 1,36: 95% KI: 1,1–1,7).

Der Einfluss von Cannabis auf Sturzgeburten und Plazentaretention (verzögerte Abstoßung der Plazenta) wurde in jeweils 2 Studien untersucht (Greenland et al. 1982; Greenland et al. 1983), die widersprüchliche Befunde erbrachten. Beides waren Kohortenstudien aus Los Angeles (USA). Die ältere Studie (1982) fand bei 71 Frauen, von denen 35 Cannabis konsumierten, ein signifikant höheres Risiko für Sturzgeburten (29% vs. 3%) aber nicht für Plazentaretention bei Cannabiskonsumentinnen im Vergleich zu Nichtkonsumentinnen (17% vs. 8%). Dagegen berichtete die zweite Studie (1983) signifikant höhere Raten von Plazentaretention (10% vs. 3%), aber nicht von Sturzgeburten (13% vs. 8%) bei 41 Cannabiskonsumentinnen von insgesamt 313 untersuchten Frauen. Somit sind die Effekte von Cannabis auf das Risiko für Sturzgeburten und Plazentaretentionen nicht abschätzbar.

In insgesamt 8 Studien wurden noch weitere Maße von vor- und nachgeburtlichen Komplikationen oder Problemen im Zusammenhang mit Cannabis (z. B. Schwangerschaftsdiabetes, vorzeitige Wehen, Blutungen ante/post partum) berichtet, von denen keine im Zusammenhang mit Cannabis stand.

Die potenziellen Auswirkungen von Cannabis auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen wurden in 17 Studien untersucht, die mit 2 Metaanalysen analysiert wurden und zu dem konsistenten Ergebnis führten, dass pränatale Cannabisexposition signifikant mit einem verringerten Geburtsgewicht assoziiert ist. 10 Studien erfassten das Geburtsgewicht als kontinuierliche Variable, 4 von 10 der Einzelstudien berichteten eine Gewichtsreduktion, 6 von 10 fanden keinen Zusammenhang – aber die metaanalytische Berechnung über alle 10 Studien ergab eine signifikante Gewichtsreduktion um 109,4 g (95%CI 38,7–180,1) bei pränataler Cannabisexposition gegenüber Kontrollen. 7 Einzelstudien untersuchten zudem das Auftreten von geringem Geburtsgewicht.

Als „LBW-Säugling“ („low birth weight“) wird ein Neugeborenes bezeichnet, das zum Zeitpunkt der Entbindung unabhängig vom Gestationsalter weniger als 2.500 g wiegt.

2 von 7 der Studien berichteten ein erhöhtes Risiko für LBW-Kinder durch Cannabiskonsum, wohingegen 5 von 7 Studien keinen Zusammenhang berichteten. Die metaanalytische Berechnung über alle 7 Studien zeigte allerdings eine signifikant erhöhte Risikorate für ein vermindertes Geburtsgewicht bei Neugeborenen mit pränataler Cannabisexposition (pooled OR 1,8 95% KI: 1,0–3,0). Für mögliche Auswirkungen auf ein erhöhtes Risiko für intensivmedizinische Behandlung des Neugeborenen wurden 4 Studien eingeschlossen, und die metaanalytische Analyse dieser Daten ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für solche Behandlungen (pooled OR 2,0 95% KI: 1,3–3,2) bei pränataler Cannabisexposition.

Die metaanalytische Auswertung zu den Studienbefunden zur Geburtsgröße (9 Studien), Kopfumfang (10 Studien), Frühgeburt (9 Studien) sowie dem Alter des Kindes bei Geburt (Schwangerschaftswochen) (5 Studien) erbrachte dagegen keine signifikante Assoziation mit pränatalem Cannabiskonsum, auch wenn einzelne Studien einen solchen Zusammenhang berichteten. Gegenläufige Befunde zeigten sich zudem zu intrauterinen Wachstumsverzögerungen in 2 Kohortenstudien, und kein Zusammenhang wurde für intrauterine Wachstumsretardierung (Zwergwuchs) mit pränataler Cannabisexposition berichtet. Ein Einfluss des mütterlichen Cannabiskonsums auf die Vitalfunktionen bei Neugeborenen (Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe) wurde in 6 Einzelstudien nicht gefunden.

Irner (2012)

Irner erstellte eine systematische Übersichtsarbeit von niedriger Qualität bezüglich der Folgen von pränatalem Drogenkonsum auf die kindliche Verhaltensentwicklung (Kognition, Aufmerksamkeits- und Verhaltensauffälligkeiten, Sprachentwicklung) bis in die Adoleszenz, wobei die Untersuchung der Effekte von Cannabis lediglich ein kleines Unter-

kapitel mit wenigen Einzelstudien darstellt. Für die Bewertung der Auswirkungen wurde fast ausschließlich auf die Daten der „Ottawa Prenatal Prospective Study“ (Untersuchung >140 Jugendlicher vom 3.–16. Lebensjahr) aus Kanada zurückgegriffen (Fried et al. 2003; Fried und Watkinson 2001).

Die Ergebnisse der Ottawa-Studie wurde ebenfalls im systematischen Review von niedriger Qualität von Williams und Ross (2007) als Unterkapitel zusammengefasst. Auch in dieser Studie konnte gleichzeitiger Tabakkonsum nicht ausgeschlossen werden, allerdings wurde neben der Kohorte an Müttern mit Cannabiskonsum in der Schwangerschaft eine zusätzliche Kohorte mit ausschließlichem Konsum von Nikotinzigaretten mit erfasst. Während pränatale Nikotinexposition, nicht aber Cannabis, mit niedrigerem IQ und Gedächtnisdefiziten ab dem 5. Lebensjahr assoziiert war, zeigten sich bei Kindern mit pränataler Cannabisexposition durchgehend vermehrt Defizite in unterschiedlichen (v. a. visuellen) Aspekten exekutiver Funktionen wie der Daueraufmerksamkeit, der visuellen Analysefähigkeit und dem visuellen Gedächtnis (Fried und Watkinson 2001; Fried et al. 2003).

Ergänzende Befunde lieferte zudem die Langzeitstudie „Maternal Health Practices and Child Development“ aus Pittsburgh (USA) (Day et al. 2011, s. auch Irner 2012). Kinder, deren Mütter im 1. Schwangerschaftstrimester einen Joint/Tag oder mehr rauchten, hatten mit 14 Jahren höhere Delinquenzraten als Kinder mit keiner oder geringerer pränataler Cannabisexposition (OR 1,76 95% KI: 1,05–2,96). Zudem war der pränatale Cannabiskonsum ein signifikanter Prädiktor für depressive Symptome und Aufmerksamkeitsprobleme mit 10 Jahren, die wiederrum signifikant mit der Delinquenzrate mit 14 Jahren in Zusammenhang standen. Zwar wurde in allen Analysen neben potenziell konfundierenden Variablen auch pränataler Alkohol und Nikotinkonsum kontrolliert, allerdings ergab sich für die Interpretation der „reinen Cannabiseffekte“ auf die kindliche Entwicklung auch hier das Problem, dass die pränatale Exposition nicht ausschließlich Cannabis betraf.

Reece (2009)

Reece (2009) erstellte einen breit gefächerten systematischen Review von niedriger Qualität zur allgemeinen Toxikologie von Cannabis von eher niedriger methodischer Qualität. Für den Bereich Auswirkungen pränataler Cannabisexposition wurden insgesamt 13 Studien (ohne Erwähnung der Studiencharakteristika) eingeschlossen, darunter 5 mit Bezug zur bereits oben beschriebenen Ottawa-Kohorte.

Darüber hinaus wird von einer Longitudinalstudie aus Hawaii berichtet (Forrester und Merz 2007), welche Geburten mit Geburtsdefekten über einen Zeitraum von 6 Jahren untersuchten und 39% dieser Defekte auf eine pränatale Cannabisexposition zurückführten. Die Mehrzahl der Defekte hatte schwerwiegende funktionale Folgen und betraf das Gehirn (Enzephalozele, Hydrozephalus, Mikrozephalie, Anophthalmie/Mikrophthalmie), das kardiovaskuläre System (Fallot-Tetralogie, Defekt des ventrikulären oder arteriellen Septums, Atresie der rechten/linken Herzseite), das gastrointestinale System (Pylorusstenose, intestinale Atresie und Stenose, Gastroschisis) und die Gliedmaßen (Polydatylie, Syndaktylie, Deformation der oberen und unteren Gliedmaßen).

Unterstützende Befunde lieferte eine weitere Studie aus den USA (van Gelder et al. 2009) an 15.200 Neugeborenen, die einen möglichen, wenn auch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen pränataler Cannabisexposition und erhöhter Rate an Anenzephalie (OR 1,7 95% KI: 0,9–3,4) fand, sowie eine kanadische Studie (Weinsheimer und Yanchar 2008) an 114 Neugeborenen mit Gastroschisis (Bauchspalte), die ein deutlich höheres Risiko von Gastroschisis bei pränatalem Cannabisexposition berichtete (OR 4,0 95% KI: 1,0–16). Dabei war der Anteil der Mütter, die während der Schwangerschaft rauchten, mit über 30% sehr hoch, und Tabakkonsum, im Gegensatz zu weiterem Drogenkonsum, wurde nicht explizit bei der Analyse berücksichtigt. Daher können sich auch hier wiederum die Effekte von Cannabis und Nikotin überlagern.

Darüber hinaus wird eine Längsschnittkohortenstudie zu den langfristigen Auswirkungen des Cannabiskonsums in der Schwangerschaft erwähnt

Tab. 3.9 Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Mortalität“

Mortalität					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Calabria et al. (2010)	SR	n* = 19 n** = 387.635	Qualitativ sehr hochwertiges Review über Kohorten und Fall-Kontroll-Studien zum Mortalitätsrisiko von Cannabiskonsumenten bezüglich der Gesamtmortalität, bei Autounfällen sowie bei Krebs.	Wenige Studien mit sehr heterogener Erhebung von Cannabisexposition und Zielparametern.	3

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs

(Day et al. 2006), welche sich auf Daten der oben beschriebenen Pittsburgh-Studie bezieht. Hier wurden 563 Mutter-Kinder-Paare nach pränataler Cannabisexposition analysiert. Die Autoren berichten von einem Zusammenhang zwischen pränataler Cannabisexposition und dem Beginn sowie der Konsumhäufigkeit für Cannabis der Kinder im Alter von 14 Jahren, selbst nach Kontrolle für unterschiedliche konfundierende Faktoren (aktueller Alkoholgebrauch des Kindes, Pubertätsphase, sexuelle Aktivität, Delinquenz, Drogengebrauch von Freunden und Gleichaltrigen, Familienhintergrund zum Drogengebrauch, sowie Charakteristika der häuslichen Umgebung, wie Depressivität der Eltern, aktueller Drogengebrauch der Eltern sowie Strenge und Beaufsichtigung durch die Eltern).

Mortalität

Wie bereits einleitend beschrieben gilt Cannabis bezüglich der Mortalitätsraten auf den ersten Blick als relativ sichere Droge, da direkte Todesfälle durch den Konsum pflanzlicher Cannabispräparate im Vergleich zu weiteren illegalen Drogen sowie dem Konsum synthetischer Cannabinoide (► Abschn. 3.8) selten berichtet werden. Allerdings gibt es durchaus Hinweise auf indirekte, durch den Konsum und die Wirkung der Cannabinoide vermittelte Todesfälle, z. B. tödliche (Verkehrs-)Unfälle, Suizidalität, Tod durch somatische Erkrankungen bedingt durch den Cannabiskonsum, die hier näher betrachtet werden sollen.

Für den Themenbereich Cannabis und Mortalität konnte lediglich 1 systematisches Review von Calabria et al. (2010) eingeschlossen werden (Tab. 3.9).

Calabria et al. (2010)

Calabria et al. (2010) erstellten ein systematisches Review von hoher methodischer Qualität (Evidenzgrad 3). Dieses basiert auf insgesamt 19 Studien mit einem Gesamtstichprobenumfang von 387.635 Probanden: 2 ältere prospektive epidemiologische Kohortenstudien zur allgemeinen Mortalität bei Cannabiskonsumenten, 4 Fall-Kontroll-Studien zu Verkehrsunfällen mit Todesfolge bei Cannabiskonsumenten, 2 Kohortenstudien und 7 Fall-Kontroll-Studien für Cannabiskonsum als Risikofaktor für Krebserkrankungen und abschließend 2 Fall-Kontroll-Studien und 2 Kohortenstudien für Cannabis und Suizidalität. Die Angabe und Einteilung des Cannabiskonsums bezüglich Konsumdauer und -stärke variiert hochgradig zwischen diesen 19 Studien und erschwerte damit einen systematischen Vergleich zwischen den inkludierten Studien.

Die Datenlage zum Thema Gesamtmortalität nach Cannabiskonsum bezieht sich auf eine prospektive epidemiologische Studie aus Schweden (Andreasson und Allebeck 1990) und eine aus den USA (Sidney et al. 1997a). Die schwedische Studie erfasste frühzeitige Todesfälle (15 Jahre nach Studienbeginn) bei 45.540 schwedischen Rekruten im

Zusammenhang mit Cannabiskonsum (>50-maliger oder <50-maliger Cannabisgebrauch) zum Zeitpunkt der Rekrutierung (18 Jahre): Das beobachtete erhöhte Mortalitätsrisiko (RR = 1,2; 95% KI: 0,7–1,9) bei stärkeren Konsumenten im Vergleich zu leichten Konsumenten oder naiven Kontrollen (RR = 0,7;95% KI 0,4–1,2) bestand nicht mehr, wenn für weitere illegale Drogen und Alkoholkonsum kontrolliert wurde; Limitationen ergaben sich durch eine nicht anonymisierte Erfassung des illegalen Cannabiskonsums sowie der fehlenden Berücksichtigung/Erhebung des fortgeführten Cannabiskonsums nach dem Zeitpunkt der Rekrutierung.

Sidney et al. (1997a) untersuchten 65.171 Teilnehmer eines Gesundheitsprogramms (15–49 Jahre) zu einem potenziellen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und frühzeitigen Todesfällen 10 Jahre später: nur Männer, die jemals (RR = 1,28; 95% KI: 1,09–1,5) oder aktuell Cannabis konsumierten (RR = 1,33; 95% KI: 1,12–1,59), zeigten höheres Sterblichkeitsrisiko, nicht aber Frauen; allerdings waren offenbar viele männliche Cannabiskonsumenten dieser Kohorte homosexuell, und die höhere Todesrate wurde durch die Autoren mit einem erhöhten Vorkommen von Aids-Erkrankung bei dieser Personengruppe erklärt. Insgesamt lassen die beiden vorliegenden Studien durch ihr Alter (Übertragbarkeit auf heutige Konsumformen/-stärke fraglich) sowie die aufgezeigten Limitationen keine direkte Schlussfolgerungen zum Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Gesamtmortalität zu.

Das Thema Unfallrisiko im Straßenverkehr mit Todesfolge in Verbindung mit Cannabiskonsum wird ausführlich in ► Abschn. 3.4 behandelt, auf das wir daher an dieser Stelle verweisen möchten.

Zur Mortalität durch Krebserkrankungen in Verbindung mit vorherigem Cannabiskonsum zeigten sich inkonsistente Befunde bei den von Calabria et al. (2010) eingeschlossenen 9 Studien. Alle hier erwähnten Studien wurden bereits im oben beschriebenen systematischen Review von Huang et al. (2015) (► Abschn. 3.2.4.3) berücksichtigt. Da Calabria et al. (2010) zudem zu einer vergleichbaren Schlussfolgerung wie Huang et al. (2015) kommen (die Mehrheit der Studien berichtet keinen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Krebsrisiko), verzichten wir hier auf eine wiederholte Einzeldarstellung der Befunde.

Für das Thema Suizidalität in Verbindung mit Cannabiskonsum wurden von Calabria et al. (2010) 4 Studien eingeschlossenen. 2 Kohortenstudien (Wilcox und Anthony 2004; Fergusson et al. 2002) und 1 Fall-Kontroll-Studie (Kung et al. 2003) berichten von einem erhöhten Suizidalitätsrisiko im Zusammenhang mit Cannabiskonsum. Kung et al. (2003) untersuchten 23.000 letale Suizidfälle und berichten von einer signifikanten Assoziation mit vormaligem Cannabiskonsum (Häufigkeit nicht spezifiziert) bei Männern (OR 2,28; 95% KI: 1,5–3,4) und stärker noch bei Frauen (OR 4,8; 95% KI: 2,5–9,4). Wilcox und Anthony (2004) untersuchten eine amerikanische Schülerkohorte und fand einen leichten, aber dennoch signifikanten Zusammenhang zwischen frühem Konsumbeginn und einer erhöhten Rate an Suizidversuchen (RR 1,8; 95% KI: 1,0–3,3). Als Limitation für beide Studien muss allerdings angemerkt werden, dass der Einfluss von potenziell konfundierenden Variablen wie Depressionserkrankungen oder Alkoholkonsum, welche ebenfalls mit Suizid im Zusammenhang stehen, nicht berücksichtig wurden.

Die Untersuchung einer australischen Geburtskohorte mit knapp 1.265 Personen (Fergusson et al. 2002) berichtete eine signifikante Assoziation zwischen der jährlichen Cannabiskonsumhäufigkeit und suizidalen Gedanken ($p < 0{,}001$) sowie Suizidversuchen ($p < 0{,}05$), selbst wenn verschiedene Faktoren, wie z. B. negative Lebensereignisse oder Alkoholmissbrauch, berücksichtigt wurden. Im Gegensatz dazu konnte eine etwas ältere neuseeländische Fall-Kontroll-Studie (Beautrais et al. 1999) bei 1.330 untersuchten Suizidversuchen mit Krankenhauseinweisung keine Assoziation zwischen Cannabisabhängigkeit oder Cannabismissbrauch (nach DSM-III-R) und höherer Zahl an Suizidversuchen feststellen (OR 2,0; 95% KI: 0,97–5,3).

Wir möchten an dieser Stelle auch auf ► Abschn. 3.7 verweisen, in welchem Literatur zum Thema Suizidalität durch Cannabis im Kontext depressiver Erkrankungen untersucht wurde. Dort zeigte sich eine ähnliche Tendenz wie in diesem Abschnitt (leichte Erhöhung suizidaler Gedanken). Zusätzlich zeigt sich hier noch eine leichte Erhöhung suizidaler Handlungen.

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Ein entscheidender konfudierender Faktor, welcher die Bewertung der Evidenz bezüglich potenzieller somatischer Auswirkungen des Cannabiskonsums deutlich erschwert, ist der gleichzeitige Tabak- und Alkoholkonsum, da die drastischen gesundheitlichen Auswirkung des Konsums (und oftmals auch Ko-Konsums) dieser beiden legalen Drogen bereits weitreichend bekannt sind (van Skike et al. 2016). Problematisch ist hier die Tatsache, dass der alleinige Konsum von Cannabispräparten selten ist, und dass Cannabiskonsumenten oft gleichzeitig Nikotinzigaretten konsumieren, Cannabispräparate oftmals beim Rauchen mit Tabak vermischt werden und zudem auch der Mischkonsum von Cannabis und Alkohol häufig berichtet wird.

Im Idealfall sollten für Studien zu den Auswirkungen des Cannabiskonsums daher ausschließlich Nichttabak- und Nichtalkoholkonsumenten herangezogen werden. Da sich dies in der Durchführung oftmals als schwierig erweist, da Mischkonsum häufig ist, sollte ein sorgfältige Kontrolle der Daten bezüglich des Konsums dieser legalen Drogen erfolgen (z. B. Konsum-Frequenz, vorheriger oder aktueller Konsum, Konsumdauer).

Vergleichbar zum vorherigen und auch den folgenden Abschnitten zeigt sich die nicht standardisierte Erfassung und daher äußerst heterogene Ausprägung der Konsumentengruppen zwischen den Studien als bedeutender limitierender Faktor für die Generalisierbarkeit und Interpretation der Ergebnisse. Die Notwendigkeit einer standardisierten Erfassung wichtiger Variablen des Cannabiskonsums, wie beispielsweise Einstiegsalter, Konsumdauer, -frequenz, und -intensität, Art des Konsums (geraucht oder oral), Inhalationsformen bei gerauchtem Konsum (Vaporizer, Joint, Bong, E-Zigarette), Zusammensetzung der Cannabispräparate (insbesondere THC- und CBD-Gehalt) und exakte Erfassung der Abstinenzdauer bei vormaligen Konsumenten zeigt sich auch durchgehend in diesem Abschnitt.

Auch toxikologische Testungen (Haare, Urin) wären von Vorteil, um Angaben bezüglich des aktuellen Konsums zu überprüfen. Eine objektive Quantifizierung des Konsums – zusätzlich zur Selbstauskunft von Probanden – ist für die Abschätzung der somatischen Auswirkungen von hoher Relevanz, da sich bei einigen physiologischen Erkrankungen (z. B. Krebs) deutliche dosisabhängige Effekte mit bimodaler Wirkung zeigten, welche nicht ungewöhnlich für die physiologische Pufferfunktion des eCB-Systems sind (Pisanti et al. 2013).

Ein weiterer Faktor ist die Berücksichtigung von Alters-/Entwicklungsaspekten für die Auswirkungen des Cannabiskonsums, welche insbesondere für die somatischen Konsequenzen oftmals vernachlässigt werden. Wie in ► Abschn. 3.1 zur Kognition bereits beschrieben (für Detailangaben s. auch Einleitung in ► Abschn. 1.2.4), kommt es während der pubertären Entwicklung zu drastischen Veränderungen im eCB-System, und viele Befunde sprechen für eine differenzielle Wirkung von Cannabinoiden in einem jugendlichen und einem erwachsenen Gehirn (Schneider 2008; Schneider et al. 2015). Die bisherigen Befunde zu entwicklungsspezifischen Anpassungen des eCB-Systems beschränken sich meist auf das ZNS und den CB1-Rezeptor, und es liegen daher wenig, bis keine Informationen bezüglich Veränderungen des Systems in der Peripherie vor, welche u. a. auch den CB2-Rezeptor betreffen könnten. Es scheint aber wenig plausibel, dass diese Entwicklungsaspekte auf das ZNS/CB1 beschränkt sein müssen, und gezielte präklinische und klinische Studien zur Klärung dieses Sachverhalts wären daher von Bedeutung.

Ein direkter Vergleich zwischen erwachsenen und adoleszenten Cannabiskonsumenten bezüglich potenzieller somatische Konsequenzen existiert bisher nicht und wäre eine wichtige Bereicherung zur Risikobewertung jugendlichen Cannabiskonsums. Da aus Humanstudien sowie präklinischer Forschung schon seit Längerem bekannt ist, dass Cannabinoide geschlechtsspezifische Effekte bewirken (Craft et al. 2013), wäre zudem eine verstärkte geschlechtsspezifische Untersuchung der somatischen Auswirkungen des Cannabiskonsums wünschenswert.

Ein weiterer Alterseffekt betrifft Untersuchungen zur Mortalität und Morbidität im Zusammenhang mit Cannabiskonsum. Hier besteht ein Manko an längeren Untersuchungszeiträumen auch über den Cannabiskonsum hinaus (v. a. bei Probanden mit höherem Alter, wo naturgemäß die Morbidität

ansteigt), um auch Langzeitrisiken sowie Konsequenzen eines länger andauernden Cannabiskonsums erfassen zu können.

Ein Mangel besteht zudem an aktuelleren Untersuchungen bezüglich der somatischen Effekte. Dies betrifft zum einen qualitativ hochwertige und gut kontrollierte prospektive Studien, um a priori Unterschiede von cannabisinduzierten Effekten abzugrenzen und klarere Befunde zu spezifischen Konsequenzen des alleinigen Cannabiskonsums zu erhalten. Für einige Indikationen (z. B. Auswirkungen pränataler Cannabisexposition) existieren zwar akuelle systematische Reviews und Metaanalysen von guter Qualität – die Originalstudien, welche hierbei anaylsiert werden, beziehen sich aber oftmals auf ältere Kohorten wie z. B. die „Ottawa Prenatal Propsective Study" (Rekrutierung ab 1978 bis Anfang der 1980-er Jahre) und „Maternal Health Practices and Child Development" (Rekrutierung Anfang der 1980-er Jahre). Da der Cannabiskonsum von vor fast 40 Jahren nicht mehr vergleichbar ist mit heutigen Konsumformen und Cannabispräparaten (z. B. Trend zur Züchtung mit geringerem CBD-Anteil), wird eine Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf potenzielle Auswirkungen des aktuellen Konsums deutlich erschwert.

Des Weiteren wäre es auch bedeutsam, aktuelle Untersuchungen bezüglich akuter somatischer Auswirkungen des Cannabiskonsums durchzuführen. Dies zeigt sich insbesondere bei der vorliegenden Evidenz für die Lungengesundheit, welche fast ausschließlich auf älteren Studien (~ 1970–1990) beruht.

Die Auswertung der Datenlage zeigt zudem, dass es bedeutsam ist, dass Studien sehr spezifisch nach Erkrankungsarten unterscheiden. Es ist z. B. nicht möglich, eine allgemeingültige Aussage für einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Krebserkrankungen oder kardiovaskulären Erkrankungen generell zu treffen, da spezifische Krankheitsformen (z. B. Nichtseminome und Seminome bei Hodenkrebs) möglicherweise auf sehr unterschiedliche Weise durch den Cannabiskonsum beeinflusst werden.

Weitere potenzielle organische Auswirkungen des Cannabiskonsums, beispielsweise auf den Gastrointestinaltrakt, die Knochen, Reproduktionsprozesse und Fertilität sowie das Immunsystem konnten in dieser Expertise aufgrund der geringen Evidenzlage (Mangel an aktuellen Übersichtsarbeiten zu diesen Themengebieten) nicht untersucht werden, was mögliche Konsequenzen für diese physiologischen Funktionen allerdings nicht ausschließt.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Gezielte Kontrolle für konfundierende Faktoren wie Tabak- und/oder Alkoholkonsum; im Idealfall Untersuchung reiner Cannabiskonsumenten ohne Mischkonsum
- Standardisierte Erfassung von Konsumhäufigkeit, -frequenz, -dosis, -art, -dauer und Zusammensetzung der Cannabinoide
- Zusätzlich zu Selbstaussagen der Probanden sollten objektivierende Maße eingesetzt werden (z. B. Drogenscreenings, Fremdbeurteilungen von Angehörigen)
- Erfassung des Einstiegsalters in den Cannabiskonsum sowie gezielte Vergleiche zwischen adoleszenten und erwachsenen Konsumentengruppen bezüglich somatischer Konsequenzen
- Durchführung von Studien mit längeren Untersuchungszeiträumen zur Bewertung des Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos im Zusammenhang mit dem Cannabiskonsum
- Verstärkte Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede
- Mangel an aktuellen qualitativ hochwertigen und gut kontrollierten prospektiven Studien zu spezifischen somatischen Konsequenzen
- Mangel an aktuellen Untersuchungen bezüglich akuter somatischer Auswirkungen des Cannabiskonsums (z. B. auf die Lungengesundheit, kardiovaskuläre Effekte)
- Mangel an Übersichtsarbeiten zu potenziellen weiteren somatischen Konsequenzen des Cannabiskonsums, die aufgrund der Datenlage hier nicht berücksichtigt werden konnten

3.2.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.3a – Cannabis und Lungengesundheit

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und Auswirkungen auf die Lungengesundheit?

In der vorliegenden Evidenz wurden folgende Bereiche der Lungengesundheit untersucht:
- akute und längerfristige respiratorische und pulmonale Auswirkungen (Lungenfunktion) des Cannabiskonsums,
- Risiko für respiratorische Erkrankungen sowie
- der spezifische Zusammenhang mit dem bullösen Lungenemphysem.

Bezüglich kurzfristiger Effekte zeigten sich in der Literatur akut eine konsistente Erhöhung der spezifischen Atemwegsleitfähigkeit (im Bereich von 6–48% bis zu 1 h nach Konsum) sowie Hinweise auf eine Erhöhung des FEV_1 (Tetrault et al. 2007). Als limitierender Faktor müssen hier allerdings das Alter der Studien in Betracht gezogen werden (Publikationszeitraum 1970–1992) und die Tatsache, dass aktuelle Cannabispräparate insbesondere bezüglich des THC:CBD-Verhältnisses mit früheren Cannabisprodukten nicht identisch sind (ElSohly et al. 2016). Die Konfidenz in die Evidenz zu den akuten Cannabiseffekten wird aufgrund der Studienanzahl (12 Studien) und der homogenen Datenlage, aber auch unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Limitationen nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Weitere akute Effekte auf die Lungenfunktion sind möglich, wurden bislang aber lediglich in ebenfalls älteren Einzelstudien beschrieben (z. B. Erhöhung des „peak flow", Verringerung des Atemwegwiderstands) und können anhand der vorliegenden Literatur nicht beurteilt werden (Tetrault et al. 2007). Die Konfidenz in die Evidenz dieser Befunde wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als sehr niedrig eingestuft.

Bezüglicher längerfristiger Effekte auf die Lungenfunktion ergaben sich aufgrund der Variabilität der Messvariablen und der Konsum- und Abstinenzkriterien aus der vorliegenden Evidenz keine klaren Schlussfolgerungen. Berichtet wurden unterschiedliche, teilweise gegenläufige Effekte auf das Atemvolumen und FEV_1 (Reece 2009; Tetrault et al. 2007; Aldington et al. 2007), gegenläufige Effekte auf das Ausatemvolumen und die Diffusionskapazität der Lunge (Tetrault et al. 2007).

Zusätzlich wurde in einer großen Kohortenstudie (Kontrolle für Tabak) von einem erhöhten Zusammenhang des Cannabiskonsums mit erhöhter Ventilationsobstruktion, Funktionsstörungen der großen Atemwege und Hyperinflation berichtet (Reece 2009; Aldington et al. 2007). Diese Studie berichtet zudem von vergleichbaren Auswirkungen bezüglich der Ventilationsobstruktionen bei einem Joint Cannabis mit 2,5–5 Tabakzigaretten (Reece 2009; Aldington et al. 2007). Aufgrund der heterogenen Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz zu den langfristigen Effekten von Cannabiskonsum auf die Lungenfunktion nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Für das Risiko für respiratorische Erkrankungen durch den chronischen Cannabiskonsum zeigte sich konsistent ein erhöhtes Vorkommen von respiratorischen Komplikationen, selbst nach Kontrolle für den Tabakkonsum. Insbesondere steigt das Risiko (OR 1,53–2,98) für Husten, keuchenden Atem, Sputumproduktion und Engegefühle in der Brust (Reece 2009; Tetrault et al. 2007; Aldington et al. 2007). Diese Befunde basieren auf 15 Studien, und aufgrund der konsistenten Befundlage wird die Konfidenz in die Evidenz zu diesen respiratorischen Problemen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft. Cannabiskonsum war dagegen im Vergleich zu Tabak eher weniger mit Lungenemphysemen assoziiert (Reece 2009; Aldington et al. 2007). Bezüglich bullöser Lungenemphyseme wurden Fallberichte analysiert (Tan et al. 2006). Da in diesen Studien meist nicht für Tabak kontrolliert wurde, lässt sich keine Schlussfolgerung bezüglich eines Zusammenhangs mit dem Cannabiskonsum treffen. Aufgrund der wenigen Fallberichte (n = 10) sowie der niedrigen methodischen Qualität dieser Studien wird die Konfidenz in die Evidenz zum Zusammenhang von Cannabiskonsum und bullö-

sen Lungenemphysemen nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Weitere potenziell assoziierte Erkrankungen werden berichtet (z. B. Bronchitis, Dyspnoe, Pharyngitis, heisere Stimme und Verschlechterung von Asthma) (Tetrault et al. 2007), allerdings ist auch hier die Evidenzlage nicht ausreichend für eine konkrete Schlussfolgerung, insbesondere da nicht in allen Studien für Tabak kontrolliert werden konnte. Entsprechend wird die Konfidenz in die Evidenz zu diesen Befunden nach CERQual (Lewin et al. 2015) als sehr niedrig eingestuft.

Beantwortung der Frage 3.3b – Cannabis und kardiovaskuläre Effekte

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und kardiovaskulären Ereignissen?

In den vorliegenden Studien wurde der Zusammenhang des Cannabiskonsums mit akuten kardiovaskulären Effekten, zerebrovaskulären und kardiovaskulären Ereignissen, der TAO („cannabis arteriitis“) sowie dem Vorhofflimmern untersucht.

Berichte zu akuten kardiovaskulären Effekten umfassen meist phasische Vasodilatation, Bluthochdruck und Tachykardie, es wurden zudem aber auch eine Gefäßrelaxation der kleinen, aber nicht der großen mesenteralen Arterien sowie Vasokonstriktion der distalen Extremitäten beschrieben (Reece 2009; Grotenhermen 2010). Eine ältere experimentelle Studie berichtet zudem von akuten Effekten einer THC-Applikation: Verlängerung der Systole und der linksventrikulären Auswurfzeit, Reduktion der Präejektionsperiode und Tachykardie (insgesamt Effekte, welche eine erhöhte Herztätigkeit mit erschwerter Myokardperfusion widerspiegeln; Übersicht in Reece 2009).

Grundsätzlich scheint sich eine Toleranz bezüglich vieler dieser akuten Effekte bei chronischen Konsumenten einzustellen. Limitierend sind hier allerdings die hohe Variabilität der Studien bezüglich der Konsumparameter sowie der Mangel an aktuellen Studien zur Auswirkung aktuell gebräuchlicher Cannabispräparate auf kardiovaskuläre Funktionen. Akute kardiovaskuläre Auswirkungen wurden zudem meist an jungen, gesunden Männern untersucht, was eine allgemeine Übertragbarkeit der Effekte erschwert (Korantzopoulos et al. 2008).

Aufgrund der heterogene Ergebnisparameter, die erfasst wurden, sowie des Alters der Studien kann keine belastbare Schlussfolgerung gezogen werden. Die Konfidenz in die Evidenz zu den akuten kardiovaskulären Effekten im Zusammenhang mit Cannabiskonsum wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse ist die Evidenzlage nicht ganz eindeutig, weist aber in Richtung eines erhöhten Risikos (OR 1,76) speziell für ischämische Insulte (Hackam 2015; Westover et al. 2007). Die Analyse von Fallstudien zeigte, dass in etwa 70% der Fälle zerebrovaskulärer Ereignisse in Verbindung mit vorherigem Cannabiskonsum standen, allerdings konnte bei ca. 50% der Fälle Tabakkonsum als konfundierender Faktor nicht ausgeschlossen werden (Hackam 2015). In 2 großen epidemiologischen Studien (Hackam 2015), welche ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle nach Cannabiskonsum berichteten, zeigten sich bezüglich des potenziellen Einflusses des Tabakkonsums unterschiedliche Effekte: Eine Studie berichtete von einer Abschwächung der Ergebnisse nach Kontrolle für Tabak (Barber et al. 2013), wohingegen die zweite Studie auch nach Kontrolle weiterhin ein signifikant erhöhtes Risiko für ischämische Infarkte, nicht aber für hämorrhagische Infarkte zeigte (Westover et al. 2007). Die Konfidenz in die Evidenz zum Infarktrisiko im Zusammenhang mit Cannabiskonsum wird aufgrund der inkonsistenten Belege nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Die Evidenz für einen Zusammenhang des Cannabiskonsums mit kardiovaskulären Erkrankungen beschränkt sich aktuell auf einzelne Fallberichte (u. a. Myokardinfarkte, Niereninfarkt, Priapismus, Kardiomyopathie), mit variablen Konsumparametern und unklarer Kontrolle bezüglich des Tabakkonsums (Reece 2009). Zusätzlich wurde eine aktuellere prospektive Studie erwähnt (Reece 2009; Mukamal et al. 2008), welche bei Patienten mit Myokardinfarkt einen signifikanten dosisabhängigen Zusammenhang mit Cannabiskonsum berichteten („Hazard Ratio“ 2,5 bei weniger als

wöchentlichem Konsum, sowie 4,2 bei wöchentlicher Konsumhäufigkeit). Die Autoren berichten, dass der Zusammenhang („Hazard Ratio" 3) auch noch nach Kontrolle für Tabakkonsum besteht. Daher scheint ein Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und kardiovaskulären Erkrankungen möglich, kann aber aufgrund der geringen vorliegenden Evidenz noch nicht eindeutig bewertet werden. Die Konfidenz in die Evidenz zu diesem Zusammenhang wird aufgrund des Einzelbefundes nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Bezüglich der sogenannten cannabisinduzierten Arteriitis erfolgte eine Bewertung, ob diese mit einer TAO gleichzusetzen ist. Aufgrund der sich überschneidenden Symptomatik kann dies angenommen werden (Grotenhermen 2010). Anhand der aktuellen Literatur kann zudem keine abschließende Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und der TAO getroffen werden. Wegen der geringen berücksichtigten Fallzahlen (n = 57), der niedrigen methodischen Qualität von Fallberichten und heterogener Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz zum Zusammenhang von TAO und Cannabiskonsum nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Die Auswirkungen des Cannabiskonsums auf das Vorhofflimmern wurden anhand der Analyse von wenigen Fallberichten (n = 6) untersucht, welche auf einen solchen Zusammenhang hinweisen. Allerdings erfolgt meist keine Kontrolle für Tabak und/oder Alkoholkonsum. Daher (und auch aufgrund der geringen Fallzahlen) kann hier keine abschließende Bewertung stattfinden. Die Konfidenz in die Evidenz wird demnach nach CERQual (Lewin et al. 2015) als sehr niedrig eingestuft. Da sich durch Vorhofflimmern allerdings das Embolierisiko erhöhen kann, wäre eine gezielte Untersuchung dieses Zusammenhangs bedeutsam.

Ein beachtenswerter Befund vieler Studien zu zerebrovaskulären und kardiovaskulären Konsequenzen (v. a. der Fallberichte) ist der Fakt, dass oftmals jüngere Männer (im Altersbereich zwischen 15–48 Jahren) betroffen zu sein scheinen, welche nicht zur klassischen Kohorte kardiovaskulärer Patienten gehören (Mukamal et al. 2008). Viele Autoren merken zudem an, dass eine Untersuchung der Kausalität von Cannabiskonsum mit kardiovaskulären Erkrankungen vermutlich auch dadurch erschwert wird, dass der Cannabiskonsum von Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in medizinischen Einrichtungen wohl seltener abgefragt wird und sich dadurch vermutlich Dunkelziffern ergeben (Korantzopoulos et al. 2008).

Beantwortung der Frage 3.3c – Cannabis und Krebserkrankung

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und Krebserkrankungen?

Für die Bewertung eines Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und dem Risiko für Krebserkrankungen konnten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Krebserkrankungen des Aerodigestivtrakts,
- Lungenkrebs,
- Hodenkrebs,
- Krebs bei Kindern nach elterlichem Cannabiskonsum (Gestationszeit und Schwangerschaft) und
- weitere Krebserkrankungen.

Insgesamt ist die Datenlage bislang zu gering und die Studienergebnisse oft zu widersprüchlich, um eine abschließende Risikobewertung bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und dem Risiko einer allgemeinen Krebserkrankung oder bestimmter Krebsformen festzulegen. Eine Ausnahme stellt hier möglicherweise das Hodenkrebsrisiko dar. Die aktuelle Evidenz weist eher auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Krebserkrankungen des Kopf- und Halsbereichs sowie dem Lungenkrebsrisiko hin, insbesondere nach Kontrolle für Tabak- und Alkoholkonsum, welche hier wichtige konfundierende Variablen darstellen (Huang et al. 2015; de Carvalho et al. 2015; Mehra et al. 2006). Es gibt lediglich 6 Einzelstudien zum Risiko für Lungenkrebs sowie 11 Studien zum Risiko für Krebs im Kopf- und Halsbereich. Aufgrund der insgesamt heterogenen Befunde und der geringen Studienanzahl wird die Konfidenz in die Evidenz zum Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem

Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs als niedrig, die Konfidenz für die Befunde für Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Bezüglich der Auswirkungen des Cannabiskonsums für das Hodenkrebsrisiko zeigt sich anhand systematischer und metaanalytischer Bewertung von wenigen Fall-Kontroll-Studien (3), allerdings mit konsistenter Schlussfolgerung, ein signifikanter Zusammenhang (Huang et al. 2015; Gurney et al. 2015) auch nach Kontrolle für den Tabakkonsum, welcher zudem bei dieser besonderen Krebserkrankung nicht als Risikofaktor eingestuft wird. Demnach erhöht aktueller Cannabiskonsum das Risiko, an Hodenkrebs zu erkranken (OR 1,62), wobei hochfrequenter Konsum (öfter als 1 × wöchentlich) fast zu einer Risikoverdoppelung führt (OR 1,92).

Dieser Zusammenhang wird zudem noch verstärkt, wenn nach Unterformen der Hodenkrebserkrankung (Seminom vs. Nichtseminom) unterschieden wird (Gurney et al. 2015). Die Studien lassen den Schluss zu, dass Cannabiskonsum signifikant im Zusammenhang mit der Entwicklung von Nichtseminom Hodenkrebserkrankungen steht (OR 2,09), einer Unterform des Hodenkrebses, die vor allem bei jüngeren Männern diagnostiziert wird.

Aufgrund der wenigen (n = 3) vorliegenden Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 719 untersuchten Krebspatienten ist die Generalisierbarkeit der Befunde zahlenmäßig (geringer Gesamtstichprobenumfang), regional (nur US-amerikanische Daten) und zeitlich (Studiendurchführung in den 1990er Jahren) eingeschränkt. Entsprechend der methodischen Limitationen wird die Konfidenz in die Evidenz zum Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem Hodenkrebsrisiko nach CERQual (Lewin et al. 2015) aufgrund der konsistenten Studienergebnisse als moderat eingestuft.

Ein Zusammenhang von Krebserkrankungen (z. B. Leukämie, Neuroblastome, Astrozytome) bei Kindern nach elterlichem Cannabiskonsum ist möglich und wurde in 4 Studien berichtet, wohingegen wiederum 2 weitere Studien keinen Zusammenhang finden. Da sich 5 der 6 Studien ausschließlich auf eine Kohorte und unterschiedliche Krebserkrankungen beziehen, ist die Evidenz bezüglich des Risikos für Krebserkrankungen bei Kindern bislang zu gering, um eine Schlussfolgerung ziehen zu können. Aufgrund der geringen Studienlage und der heterogenen Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz zum Zusammenhang von elterlichem Cannabiskonsum und dem Krebsrisiko der Kinder nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Für weitere Krebserkrankungen (z. B. Blasenkrebs, Zervikalkrebs, Prostatakrebs, Gliome) gibt es zwar vereinzelte Hinweise, aber hier reicht die aktuelle Studienlage für eine Bewertung nicht aus (Huang et al. 2015). Auch hier wird aufgrund der limitierten Studienlage und der inkonsistenten Befunde die Konfidenz in die Evidenz zum Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem Erkrankungsrisiko für verschiedene Krebsarten nach CERQual (Lewin et al. 2015) als sehr niedrig eingestuft.

Beantwortung der Frage 3.3d – Cannabis und strukturelle Hirnveränderungen

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten struktureller Hirnveränderungen?

Für die Bewertung des Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und hirnstrukturellen Veränderungen wurden in den inkludierten Studien anhand von bildgebenden Analysen mittels sMRT zwischen globalen Veränderungen auf das gesamte Gehirn sowie einzelnen Gehirnregionen unterschieden. Für Tabak- und Alkoholkonsum wurde in den meisten Studien kontrolliert.

Für das intrakranielle und das Gesamtgehirnvolumen wurden keine Veränderungen durch chronischen Cannabiskonsum berichtet (Lorenzetti et al. 2016; Rocchetti et al. 2013). Dies erklärt sich u. a. durch differenzielle regionsspezifische Befunde, da neben Volumenreduktionen auch Volumenvergrößerung für unterschiedlich Regionen beschrieben wurden und sich daher die Effekte auf das Gesamtvolumen womöglich gegenseitig aufheben. Trotz der heterogenen Einzelbefunde für spezifische Hirnregionen ist die Befundlage zu keinen globalen Volumenänderungen des Gehirns

konsistent. Aufgrund der Studienlage (10 Studien intrakraniell und 7 Gesamtgehirnvolumen) und konsistenter Ergebnisse wird die Konfidenz in die Evidenz zu den globalen Volumenänderungen im Gehirn im Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Strukturelle Hirnveränderungen bei chronischen Cannabiskonsumenten zeigten sich konsistent vor allem in Hirnregionen mit hoher Dichte an CB1-Rezeptoren. Dies betrifft insbesondere

- den Hippocampus (kleineres Gesamtvolumen, veränderte Form), aber auch
- die Amygdala (Volumenreduktion, erhöhte Dichte der grauen Substanz, veränderte Form),
- das Striatum (Volumenreduktion im Caudate Putamen sowie Volumenerhöhung, Zunahme der Dichte der grauen Substanz und Formveränderung im Nucleus accumbens),
- den PFC (Volumenreduktion) und
- das Kleinhirn (Volumenzunahme) (Lorenzetti et al. 2016; Rocchetti et al. 2013).

In der metaanalytischen Berechnung bei Rocchetti et al. (2013) zeigten sich die stabilsten Befunde bezüglich der Volumenreduktion im Hippocampus.

Die Konfidenz in die Evidenz zu den strukturellen Veränderungen in Hirnregionen mit hoher CB1-Rezeptordichte wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft, da oft pro Region nur wenige Studien vorliegen. Lediglich die Konfidenz in die Evidenz für strukturelle Veränderungen im Hippocampus (7 Studien mit homogenen Befunden) wird als moderat eingestuft.

Einige Studien weisen zudem auf die Bedeutung der THC:CBD-Ratio in Cannabispräparaten hin, welche aufgrund der neuroprotektiven, THC-antagonisierenden Eigenschaften von CBD andere Konsequenzen des Cannabiskonsums erwarten lässt (Lorenzetti et al. 2016; Rocchetti et al. 2013). Diese ersten beobachteten Effekte könnten sich noch verstärken, wenn eine standardisierte toxikologische Erfassung der konsumierten Cannabinoidpräparate in weiteren Studien berücksichtigt werden würde. Da diese Einzelbefunde noch nicht weitreichend repliziert und erfasst wurden, wird die Konfidenz in die Evidenz zum Einfluss der THC:CBD-Ratio auf spezifische strukturelle Veränderungen im Gehirn nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Beantwortung der Frage 3.3e – Auswirkungen des Cannabiskonsums in der Schwangerschaft

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis in der Schwangerschaft und gesundheitlichen Konsequenzen für die Mutter sowie die Entwicklung des Fetus und des Kindes?

Untersucht wurden zum einen Effekte auf die Gesundheit der Mutter bei Cannabiskonsum während der Schwangerschaft, zum anderen Konsequenzen für die Fetusentwicklung und mögliche Langzeitfolgen auf die spätere Entwicklung des Kindes. Limitierender Faktor ist die Tatsache, dass in den wenigsten Studien ein reiner Cannabiskonsum ohne die Vermischung mit Tabakrauchen stattfand. Da Cannabinoide die Plazentaschranke passieren und zudem CB-Rezeptoren bereits zu einem sehr frühen Entwicklungszeitpunkt vorhanden sind, kann man von einer direkten Cannabinoidwirkung auf den Fetus bei Konsum während der Schwangerschaft ausgehen.

Die Metaanalyse von Gunn et al. (2016) ergab, dass Frauen, welche Cannabis während der Schwangerschaft konsumieren, ein signifikant erhöhtes Risiko für Anämie besitzen (pOR = 1,36) im Vergleich zu Nichtkonsumentinnen. Die Konfidenz in diese Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) wird als niedrig eingestuft (6 Studien mit widersprüchlichen Befunden).

Bezüglich weiterer gesundheitlicher Auswirkungen (z. B. Sturzgeburten, Plazentaretention) gab es widersprüchliche Befunde, und anhand der aktuellen Datenlage kann daher keine Bewertung erfolgen. Die Konfidenz der Evidenz zu weiteren Schwangerschaftskomplikationen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum wird deshalb nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Auch gibt es Hinweise auf eine Störung der Fetusentwicklung (Reece 2009; Gunn et al. 2016). Allerdings wurde nicht in allen Studien für Tabak-

konsum kontrolliert, und die Effekte könnten sich daher auch überlagern. Metaanalytische Berechnungen zeigten eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichts von Neugeborenen um ca. 100 g durch eine pränatale Cannabisexposition (pOR = 1,77) im Vergleich zu Kontrollkindern ohne Cannabisexposition. Aufgrund des Vorliegens von 10 Studien wird die Konfidenz in die Evidenz zum Zusammenhang von Cannabiskonsum und niedrigem Geburtsgewicht nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft. Auch zeigte sich bei Kindern mit vorheriger Cannabisexposition vermehrt die Notwendigkeit für intensivmedizinische Behandlungen (pOR = 2,02) (Gunn et al. 2016). Zu diesem Befund lagen 4 Studien mit weitgehend konsistenten Ergebnissen vor, weshalb die Konfidenz in die Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft wird.

Zusätzliche Berichte aus einzelnen Longitudinalstudien beinhalten Geburtsdefekte nach pränataler Cannabisexposition, welche das Gehirn, das kardiovaskuläre System, das gastrointestinale System oder die Gliedmaßen betrafen (Reece 2009). Leider ist hier die Studienlage bislang zu gering, um zu einer endgültigen Bewertung des Zusammenhangs für diese Indikationen zu kommen. Die Konfidenz dieser Evidenz wird deshalb nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Die Bewertung bezüglich der potenziellen Auswirkungen von pränataler Cannabinoidexposition auf die weitere Entwicklung des Kindes erfolgte fast ausschließlich anhand der Daten zweier großer, bereits etwas älterer longitudinaler Kohorten („Ottawa Prenatal Prospective Study“ und „Maternal Health Practices and Child Development“ aus Pittsburgh) (Reece 2009; Irner 2012; Williams und Ross 2007). Tabakkonsum der Mütter konnte zwar nicht ausgeschlossen werden, allerdings wurde in der Ottawa-Studie eine zusätzliche Kohorte an Müttern mit reinem Tabakkonsum mit aufgenommen. Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko für visuell-kognitive Beeinträchtigungen spezifisch für die Cannabinoidexposition (z. B. visuelle Analysefähigkeit und visuelles Gedächtnis, s. auch Irner 2012).

Die Pittsburgh-Sudie berichtet zudem von höheren Delinquenzraten bei Jugendlichen mit pränataler Cannabinoidexposition (1 Joint/Tag, 1. Schwangerschaftstrimester) (OR = 1,76) sowie einem erhöhten Risiko für Depressionen, Aufmerksamkeitsstörungen (Irner et al. 2012) und einer erhöhten Konsumhäufigkeit von Cannabis im Alter von 14 Jahren (Reece 2009). Zwar wurde hier für Nikotin und Alkohol kontrolliert, die pränatale Exposition betraf allerdings selten einen reinen Cannabiskonsum.

Aufgrund der geringen Studienlage (2 longitudinale Kohorten), auf denen alle weiteren Studien basieren, und dem Alter dieser Kohorten wird die Konfidenz im Zusammenhang mit prä- und perinataler Cannabisexposition nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Beantwortung der Frage 3.3f – Cannabis und Mortalität

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und Todesfällen?

Der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Gesamtmortalität, Todesfällen durch Verkehrsunfälle, Krebserkrankungen sowie Suizidalität wurde untersucht. Der Zusammenhang mit Todesfällen durch Krebserkrankungen wurde bereits bei Frage 3c (► Abschn. 3.2.4.3) beantwortet. Der Zusammenhang mit Verkehrsunfällen wurde in einem separaten ► Abschn. 3.4 untersucht.

Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und Gesamtmortalität zeigten sich widersprüchliche Befunde, und eine direkte Schlussfolgerung ist nicht möglich. Es wird in einer großen prospektiven Studie von einem solchen Zusammenhang speziell bei Männern berichtet, während eine weitere Studie keinen Zusammenhang mehr nach Kontrolle für weiteren Drogenkonsum findet. Beide Studien sind älteren Datums und lassen daher vermutlich wenig Schlussfolgerungen bezüglich der potenziellen Konsequenzen aktueller Konsumformen/Cannabispräparate zu (Calabria et al. 2010).

Aufgrund der geringen Studienlage (2 longitudinale Kohortenstudien), der moderaten methodischen Qualität der Einzelstudien und den heterogenen Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz

zur Gesamtmortalität im Zusammenhang mit Cannabiskonsum nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Bezüglich Suizidalität zeigte sich ein leichter Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und suizidalen Handlungen (mit/ohne Todesfolge) und suizidalen Gedanken in 3 von 4 Studien (Calabria et al. 2010). Damit zeigt sich hier eine ähnliche Tendenz wie in ► Abschn. 3.7, in dem eine leichte Erhöhung suizidaler Gedanken berichtet wird. Die Konfidenz in die Evidenz zur Suizidalität im Zusammenhang mit Cannabiskonsum wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft, da nur wenige Studien vorliegen, die geringe aber konsistente Effekte berichteten.

3.2.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Geschlechtsunterschiede

Für den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum mit somatischen Konsequenzen wurden in keiner der inkludierten Übersichtsarbeiten Geschlechtsunterschiede systematisch untersucht. Insbesondere bei den Fallberichten zur Lungengesundheit und kardiovaskulären Ereignissen zeigt sich nur eine geringe Frauenanzahl (ca. 10–20%) (Tan et al. 2006; Hackam 2015; Esse et al. 2011). Dies ergibt sich möglicherweise zumindest zum Teil aus geschlechtsspezifischen Verteilungen der Erkrankungen. So haben beispielsweise prämenopausale Frauen ein verringertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, das Risiko steigt dafür nach der Menopause deutlich an (Perez-Lopez et al. 2010; Vassalle et al. 2012). Auch ist bei älteren Studien zu berücksichtigen, dass der Anteil Cannabis konsumierender Frauen unter dem der männlichen Konsumenten lag.

In den einzelnen Kohortenstudien wurde zwar öfter für das Geschlecht kontrolliert, allerdings kann dennoch der Hauptbestandteil der Studienteilnehmer aus Männern bestehen (s. z. B. Aldington et al. 2007), und zudem stellen nur wenige Studien die Ergebnisse geschlechtsspezifisch dar. Bezüglich hirnstruktureller Veränderungen wurde zwar in einigen Einzelstudien von keinem Geschlechtsunterschied berichtet, obwohl der Hauptanteil der Studienteilnehmer (teilweise sogar ausschließlich) aus Männern bestand, was möglicherweise zu einem Bias geführt haben könnte (Lorenzetti et al. 2016).

Eine Querschnittstudie berichtete von sexuellen Unterschieden (McQueeny et al. 2011) bei adoleszenten Cannabiskonsumenten (16–19 Jahre) nach 28-tägiger Abstinenz. Hier zeigte sich bei weiblichen Cannabiskonsumenten (auch nach Kontrolle für Tabak und Alkoholkonsum) eine Erhöhung des Volumens der rechten Amygdala im Vergleich zu Männern und weiblichen Kontrollen. Diese Volumenerhöhung stand zudem in Verbindung mit einer erhöhten Symptomatik für Depression und Angststörungen. Daher sind Geschlechtsunterschiede für hirnstrukturelle Veränderungen durchaus denkbar, sollten aber noch spezifischer und v. a. altersabhängig untersucht werden.

Bezüglich der Mortalität im Zusammenhang mit dem Cannabiskonsum wurden zwar Geschlechtsunterschiede berichtet, die Interpretation ist allerdings nicht eindeutig. Eine große Longitudinalstudie berichtete von einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko bei männlichen Cannabiskonsumenten und nicht bei weiblichen (Sidney et al. 1997a). Allerdings führten die Autoren diesen Effekt lediglich auf vermehrte Aids-Erkrankungen der Männer zurück, da offenbar viele Konsumenten homosexuell waren. Weitere sexuelle Unterschiede wurden zudem für Suizidfälle (Kung et al. 2003) berichtet, welche insbesondere bei Frauen verstärkt mit vormaligem Cannabiskonsum in Verbindung gebracht wurden (OR = 4,8). Allerdings wurde in dieser Studie nicht für Alkoholerkrankungen oder Depression kontrolliert.

Altersspezifische Effekte

In keinem der vorliegenden systematischen Reviews und Metaanalysen wurden spezifische Alterseffekte bezüglich somatischer Auswirkungen des Cannabiskonsums untersucht. Lediglich für einzelne Indikationen wurden Alterseffekte in Einzelstudien berichtet. Für das Hodenkrebsrisiko wurde in einer Fall-Kontroll-Studie das Einstiegsalter mit erhoben und übt möglicherweise einen Einfluss auf das Krebsrisiko aus (Daling et al. 2009). Generell ergab sich eine erhöhtes Risiko für Hoden-

krebs mit Nichtseminomen bei Cannabiskonsumenten, eine Krebsform, die gewöhnlich 7–10 Jahre früher auftritt als Seminome und daher vor allem jüngere Männer betrifft (Gurney et al. 2015). Konsumenten, die vor dem 18. Lebensjahr mit dem Cannabiskonsum begannen, zeigten ein signifikant höheres Risiko für eine Nichtseminom-Hodenkrebserkrankung als Nichtkonsumenten (OR = 2,8), wohingegen sich diese Risikoerhöhung nicht bei einem Konsumbeginn im Erwachsenenalter zeigte. Dieser Befund könnte auf spezifische Risikofaktoren bezüglich des Hodenkrebsrisikos bei Konsum während der pubertären Entwicklung hinweisen.

Bezüglich hirnstruktureller Veränderungen zeigten sich die bereits zuvor erwähnten Geschlechtsunterschiede bezüglich des Amygdalavolumens bei adoleszenten Cannabiskonsumenten, allerdings wurden hier keine Kontrollen mit Konsumbeginn im Erwachsenenalter untersucht (Lorenzetti et al. 2016; McQueeny et al. 2011). Eine Kohortenstudie aus dem Themenbereich Cannabiskonsum und Mortalität (Calabria et al. 2010) fand in einer amerikanischen Schülerkohorte einen leichten, aber signifikanten Zusammenhang zwischen frühem Konsumbeginn und vermehrten Suizidversuchen (RR = 1,8) (Wilcox und Anthony 2004). Allerdings wurde hier nicht für potenziell konfundierende Variablen, wie z. B. Alkoholerkrankungen und Depression, kontrolliert.

Erwähnenswert ist zudem, dass viele Studien zu zerebrovaskulären und kardiovaskulären Konsequenzen (v. a. Fallberichte) oftmals jüngere Männer (im Altersbereich zwischen ca. 15 und 48 Jahren) betreffen, welche nicht zur klassischen Kohorte kardiovaskulärer Patienten gehören (Mukamal et al. 2008).

3.2.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur vorherigen Cannabisexpertise

Im Vergleich zur vorherige Cannabisexpertise von Petersen und Thomasius (2007) zeigten sich einige Unterschiede, aber auch Gemeinsamkeiten für den Zusammenhang von Cannabiskonsum und somatischen Auswirkungen. Insgesamt wurden in der vorherigen Expertise lediglich 46 Einzelstudien für somatische Auswirkungen inkludiert, fast die Hälfte davon für Effekte der pränatalen Cannabisexposition. Ein Zusammenhang mit der Mortalität wurde in der vorherigen Expertise nicht untersucht, dafür fand (wenn auch mit sehr geringer Studienzahl) zudem eine Analyse für Effekte auf das Immunsystem mit widersprüchlichen Befunden (4 Einzelstudien) sowie die Reproduktion (1 Einzelstudie) statt. Diese beiden letzten Themengebiete konnten aufgrund der geringen Evidenzlage und des Fehlens systematischer Übersichtsarbeiten nicht in der aktuellen Expertise berücksichtigt werden.

Bezüglich respiratorischer Auswirkungen wurde von Petersen und Thomasius (2007) von ähnlichen respiratorischen Symptomen bei Cannabiskonsumenten berichtet (Kurzatmigkeit, Brustenge, Sputumproduktion). In der aktuellen Arbeit berichten wir zudem von akuten Effekten auf die Lungenfunktion (z. B. spezifische Atemwegsleitfähigkeit, FEV_1). Weitere potenzielle langfristige Auswirkungen können aktuell noch nicht von Effekten des Tabakkonsums abgegrenzt werden.

Bezüglich kardiovaskulärer Risiken durch den Cannabiskonsum berichtete die vorherige Expertise von einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt anhand einer Fall-Kontroll-Studie. Zusätzlich wurden noch weitere Fallberichte analysiert. Wir berichten in der aktuellen Studie von einem leicht erhöhten Risiko für ischämische Infarkte und potenziell erhöhtem Risiko für Myokardinfarkte mit allerdings aktuell noch geringer Evidenz. Weitere Assoziationen (z. B. TAO, Vorhofflimmern) konnten anhand der vorliegenden Evidenz nicht abschließend bewertet werden.

Bezüglich des Krebsrisikos durch Cannabiskonsum kommen Petersen und Thomasius (2007) zur Schlussfolgerung, dass ein erhöhtes Risiko hier nicht vorliegt oder zumindest nicht vom Tabakkonsum getrennt werden kann – mit Ausnahme des gehäuft auftretenden Prostatakarzinoms. In der aktuellen Expertise kommen wir dagegen zu der Schlussfolgerung, dass die aktuelle Evidenz eher auf keinen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Lungenkrebs sowie Krebserkrankungen im Hals- und Kopfbereich hinweist (wenn für den Tabakkonsum kontrolliert wird). Dafür zeigte sich moderate Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Hodenkrebs. Für weitere Krebserkrankungen (z. B. Blasenkrebs, Zervikalkrebs, Prostatakrebs, Gliome,

Krebserkrankungen bei Kindern nach elterlichem Cannabiskonsum in der Gestationszeit) gibt es zwar vereinzelte Hinweise, aber hier reicht die aktuelle Studienlage für eine Bewertung nicht aus.

Bezüglich hirnstruktureller Veränderungen zeigten sich in den letzten 10 Jahren vor allem technische und methodische Verbesserungen der Bildgebungsverfahren, daher konnte in der vorherigen Expertise nicht beantwortet werden, ob es zu strukturellen Veränderungen im Gehirn im Zusammenhang mit dem Cannabiskonsum kommt. Die aktuelle Evidenz weist dagegen auf strukturelle Veränderungen in Volumen, Form und Dichte der grauen Substanz bei chronischen Cannabiskonsumenten hin, insbesondere in Regionen mit einem hohem Vorkommen an CB1-Rezeptoren (z. B. Amygdala, Hippocampus).

Bezüglich der Auswirkungen von Cannabiskonsum in der Schwangerschaft berichten Petersen und Thomasius (2007) von insgesamt uneinheitlichen Befunden und merken an, dass eine Fall-Kontroll-Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für den plötzlichen Kindstod berichtet. In der aktuellen Expertise berichten wir von einem erhöhten Risiko für schwangere Mütter, an Anämie zu erkranken, und keinen eindeutigen Befunden für weitere gesundheitlicher Auswirkungen (z. B. Sturzgeburten, Plazentaretention). Zudem gibt es Hinweise auf eine Störung der Fetusentwicklung (z. B. Geburtsgewicht) und der weiteren Entwicklung des Kindes (visuelle Kognitionsstörungen, Cannabiskonsum im Jugendalter).

3.2.7 Hauptbefunde im Überblick

- Lungengesundheit
  - Cannabis bewirkt akut eine Erhöhung der Atemwegsleitfähigkeit und des forcierten Exspirationssekundenvolumens.
  - Chronischer Cannabiskonsum erhöht das Risiko für respiratorische Symptome (Husten, keuchenden Atem, Sputumproduktion, Engegefühle in der Brust).
  - (Konfidenz in die Evidenz moderat für akute Effekte, niedrig für chronische Effekte.)
- Kardiovaskuläre Effekte
  - Akute Cannabiseffekte umfassen meist Vasodilatation, Bluthochdruck und Tachykardie.
  - Eine Risikobewertung der kardiovaskulären Effekte in Zusammenhang mit chronischem Cannabiskonsum (z. B. ischämische Infarkte, Myokardinfarkte, weitere Infarkte, z. B. der Niere, Thromboangiitis obliterans, Vorhofflimmern) kann aufgrund der vorliegenden Evidenz nicht erfolgen.
  - (Sehr niedrige Konfidenz in die Evidenz zu Vorhofflimmern, ansonsten niedrige Konfidenz in die Evidenz.)
- Krebserkrankungen
  - Die aktuelle Evidenz weist eher auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Krebserkrankungen des Kopf- und Halsbereichs sowie dem Lungenkrebsrisiko hin, insbesondere nach Kontrolle für Tabak- und Alkoholkonsum.
  - Bezüglich des Hodenkrebsrisikos zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit Cannabis, insbesondere für Nichtseminome.
  - Bezüglich weiterer Krebserkrankungen kann anhand der aktuellen Datenlage keine Schlussfolgerung getroffen werden.
  - (Konfidenz in die Evidenz moderat für Krebserkrankungen im Hals- und Kopfbereich sowie für Hodenkrebs, niedrig für Lungenkrebs und Krebserkrankungen bei Kindern, sehr niedrig für weitere Krebserkrankungen.)
- Hirnstrukturelle Veränderungen
  - Chronischer Cannabiskonsum steht im Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen in Gehirnregionen, welche eine hohe Dichte an CB1-Rezeptoren aufweisen (insbesondere Amygdala und Hippocampus). Gezeigt wurden vor allem Veränderungen von Volumen und Form sowie Dichte der grauen Substanz.
  - Die strukturellen Veränderungen stehen möglicherweise in direktem Zusammenhang mit der THC:CBD-Ratio der konsumierten Cannabispräparate.
  - (Konfidenz in die Evidenz moderat für globale Veränderungen und im Hippocampus, niedrig für alle weiteren Regionen sowie den Effekt der THC-CBD-Ratio.)
- Auswirkungen des Konsums während der Schwangerschaft

- Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für eine Anämie der Mutter und Entwicklungsstörungen des Fetus (verringertes Geburtsgewicht und erhöhte Notwendigkeit für intensivmedizinische Behandlung). Zudem gibt es Hinweise für Störungen der Kindesentwicklung im den Bereichen visuelle kognitive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und erhöhter Cannabiskonsum im Jugendalter.
- (Konfidenz in die Evidenz moderat für Geburtsgewicht und Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung des Neugeborenen, niedrig für mütterliche Gesundheitsrisiken, Geburtsdefekte des Säuglings und Entwicklungsstörungen des Kindes.)

- Mortalität
  - Ob Cannabiskonsum einen Einfluss auf die Gesamtmortalität hat, wird in den Studien nicht einheitlich beantwortet, und eine direkte Schlussfolgerung ist nicht möglich. Bezüglich der Suizidalität zeigt sich in 3 von 4 Studien ein leichter Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und suizidalen Handlungen (mit/ohne Todesfolge) und suizidalen Gedanken.
  - (Niedrige Konfidenz in die Evidenz.)
- Geschlechtsunterschiede, spezifische Alterseffekte
  - Geschlechtsunterschiede sowie spezifische Alterseffekte sind kaum untersucht und müssen in zukünftigen Studien dringend berücksichtigt werden.

Evidenzlage

- 18 systematische Reviews und Metaanalysen von unterschiedlicher Studienqualität zu somatischen Auswirkungen des Cannabiskonsums (3 Studien für die Lungengesundheit, 5 für kardiovaskuläre Effekte, 4 für Krebserkrankungen, 3 für hirnstrukturelle Veränderungen, 4 für Auswirkungen des Konsums während der Schwangerschaft und 1 für Mortalität) mit mehr als 400 Einzelstudien (meist Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Fallstudien) und >700.000 untersuchten Personen.

3.3 Psychosoziale Folgen

Chris Maria Friemel, Eva Hoch, Udo Bonnet, Derik Hermann, Roland Simon, Miriam Schneider

3.3.1 Einleitung

In diesem Abschnitt wird der Frage nachgegangen, ob und welche psychosozialen Auffälligkeiten im Zusammenhang mit dem Konsum von Cannabis beobachtet wurden. Als psychosoziale Auswirkungen versteht man alle Effekte, die das psychosoziale Funktionsniveau einer Person betreffen und durch Umwelt- und/oder biologische Faktoren hervorgerufen werden (de Oliveira et al. 2013). Dieser globalen Definition ist zu entnehmen, wie vielfältig die Art der Auswirkung sein kann, z. B. psychische Störungen, Bildungserfolg, Delinquenz, Familie/Partnerschaft oder sozioökonomische Folgen, aber im Umkehrschluss eben auch, wie heterogen psychosoziale Faktoren sein können, die bestimmte Folgen bedingen oder beeinflussen.

Vor allem psychosoziale Faktoren und Determinanten, die den Konsum von Cannabis sowie die Entstehung einer Cannabisabhängigkeit begünstigen, wurden vielfach untersucht (z. B. Newcomb et al. 1987; Brook et al. 2011; Van den Bree und Pickworth 2005; Schlossarek et al. 2016). Dabei zeigte sich, dass bestimmte Faktoren konsistent mit dem Konsum von Cannabis assoziiert werden konnten (Van den Bree und Pickworth 2005):

- wenige Tagesaktivitäten (geringe Beteiligung an prosozialen Aktivitäten),
- psychische Probleme,
- bestimmte Persönlichkeitsprofile (z. B. schwaches Selbstkonzept, geringe Stressbewältigung, Devianz, Rebellion),
- schulische Probleme,
- schlechtes familiäres Funktionsniveau,
- ungünstiges soziales Umfeld,
- geringe Religiosität und
- Devianz (Drogenkonsum und Drogenmilieu, Aggression, Gewalt, Delinquenz, Risikoverhalten).

Entsprechend der Daten einer nationalen Längsschnittstudie an über 13.000 Jugendlichen aus den USA waren für den Beginn und die Fortführung von Cannabiskonsum bei Jugendlichen vor allem der Umgang mit Drogen im Freundeskreis, die Straffälligkeit/Delinquenz und die schulischen Probleme die maßgeblichen psychosozialen Faktoren (Van den Bree und Pickworth 2005). Psychische sowie partnerschaftliche Probleme, deviantes Verhalten, Stress und kritische Lebensereignisse waren hingegen vermehrt mit der Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit assoziiert (Brook et al. 2011; Schlossarek et al. 2016).

In diesem vorliegenden Abschnitt wird nun die aktuelle Studienlage zu den psychosozialen Folgen von Cannabiskonsum dargelegt. Laut einem Rating europäischer Suchtexperten (Amsterdam et al. 2015) wurde die Schwere der physischen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen durch Cannabis auf einer Skala von 0 (kein Schaden) bis 100 (starker Schaden) mit 18 bewertet, womit Cannabis im Vergleich zu anderen gängigen Drogen auf Platz 8 liegt (hinter Alkohol, Heroin, Crack, Kokain, Methamphetamin, Tabak und Amphetamin, aber vor GHB, Methadon, Benzodiazepinen, Ecstasy und Halluzinogenen). Entsprechend der Einschätzung betreffen die Beeinträchtigungen hauptsächlich den Konsumenten selbst und weniger sein soziales Umfeld.

Um valide und vergleichbare Untersuchungsergebnisse in diesem Bereich hervorzubringen, bedarf es einerseits Studien mit einem longitudinalen Studiendesign, in dem Vorher-Nachher-Vergleiche unter Berücksichtigung individueller Leistungsunterschiede oder Merkmalsausprägungen möglich sind, und andererseits einer umfassenden Kontrolle konfundierender Faktoren. Da es durchaus Überschneidungen bei den Faktoren gibt, die den Konsum von Cannabis begünstigen, und jenen, die mit negativen psychosozialen Konsequenzen assoziiert sind, wird der Nachweis cannabisspezifischer Effekte auf die psychosozialen Folgen weiter erschwert.

3.3.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 3.3.4)

Frage 3.4

? Hat der Cannabiskonsum bei Jugendlichen einen Einfluss auf die schulische Leistung und das Ausbildungsniveau?

Frage 3.5

? Steht der Konsum von Cannabis im Zusammenhang mit weiteren psychosozialen Problemen?

3.3.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Die globale Literaturrecherche ergab 5 systematische Reviews, die die psychosozialen Folgen von Cannabiskonsum untersuchten. 2 Arbeiten bilden die psychologischen und psychosozialen Folgen von Cannabis und anderen illegalen Drogen in ihrer Gesamtbreite ab, die in populationsbasierten Längsschnittstudien gefunden wurden (Macleod et al. 2004, 2005). Beide Artikel entstammen jedoch der gleichen Arbeitsgruppe und beziehen sich auf die gleiche Analyse, wobei ein Artikel eine Veröffentlichung der Ergebnisse in der Zeitschrift „The Lancet" darstellte (Macleod et al. 2004), der andere einen Projektbericht für das Britische Gesundheitsministerium (Macleod et al. 2005). 2 weitere Übersichtsarbeiten untersuchten ausschließlich den Einfluss von Cannabis auf den schulischen und akademischen Bildungserfolg (Horwood et al. 2010; Townsend et al. 2007).

Ein Übersichtsartikel thematisierte die psychosozialen Korrelate im Zusammenhang mit sexuellem Risikoverhalten und dessen negativen gesundheitlichen Folgen (Edelman et al. 2015) und betrachtete hierbei auch den Substanzkonsum, einschließlich des Konsums von Cannabis. Nach einer eingehenden Analyse schlossen wir diese Arbeit allerdings aus, da sowohl der Schwerpunkt der Arbeit nicht auf den Folgen von Cannabiskonsum lag als auch von allen inkludierten Studien nur eine

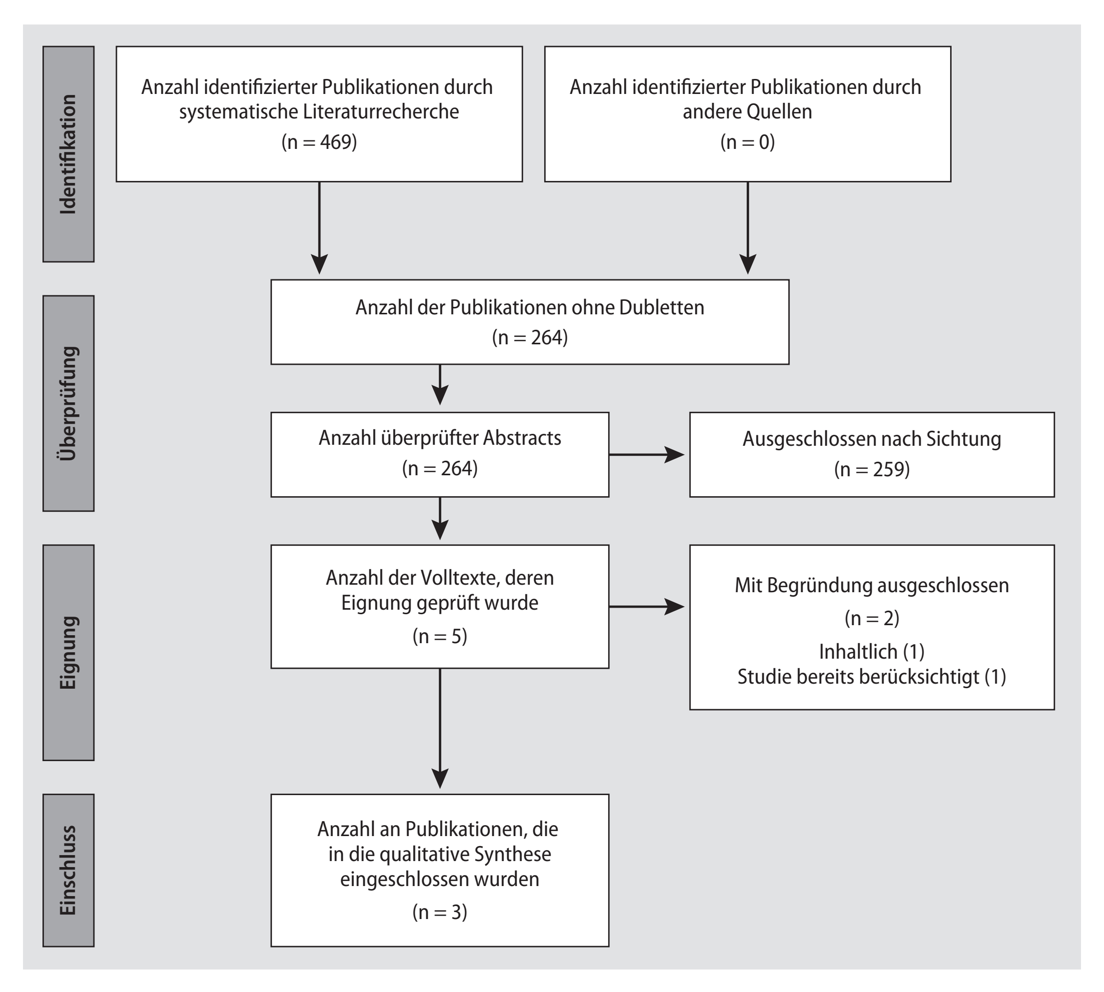


Abb. 3.5 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und psychosoziale Folgen"

einzige (Cavazos-Rehg et al. 2011) den Zusammenhang von Cannabiskonsum und Sexualverhalten untersuchte.

Somit reduzierte sich die Evidenzgrundlage dieses Abschnitts auf 3 systematische Übersichtsarbeiten, die allerdings hauptsächlich populationsbasierte, prospektive Längsschnittstudien untersuchten und entsprechend der Bewertung nach SIGN von hoher (++) (Macleod et al. 2004; Horwood et al. 2010) und akzeptabler methodischer Qualität (+) (Townsend et al. 2007) waren (SIGN 2015).

Für den Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem Bildungserfolg wurden zusätzlich observationale Querschnittstudien berücksichtigt. Entsprechend dem inkludierten Studiendesign wurde der Evidenzgrad der 3 Arbeiten nach OCEBM (2011) mit Grad 2 und somit als gut eingestuft. Trotz der dünnen Datenlage im Bereich der psychosozialen Folgen wurde keine zusätzliche Ergänzungsrecherche vorgenommen, da nach unserer Analyse und Einschätzung die vorhandenen Studien inhaltlich für die Beantwortung der klinischen Frage bezüglich des Bildungserfolges ausreichten. Die Assoziation von Cannabiskonsum mit weiteren psychischen und sozialen Folgen wurde nur in einer Übersichtsarbeit erörtert, was lediglich eine vage, evidenzbasierte Aussage erlaubt. Jedoch wur-

den die meisten untersuchten psychosozialen Probleme, wie Ko-Konsum mit anderen Drogen oder Komorbidität mit psychischen Störungen bereits ausführlich in den anderen Beiträgen (► Abschn. 3.5, ► Abschn. 3.6 und ► Abschn. 3.7) dieser Expertise analysiert und bewertet.

Die Konsistenz der Befunde ist im Bereich des Bildungserfolges hoch, bei den darüber hinaus untersuchten psychischen und sozialen Folgen eher variabel und weniger einheitlich. Alle systematischen Reviews dieses Abschnitts wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN 50-Checkliste (SIGN 2015) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Eine Übersicht der analysierten systematischen Reviews und Metaanalysen zum Thema „Cannabis und psychosoziale Probleme“ zeigt ◘ Tab. 3.10.

Schulischer und akademischer Bildungserfolg

Die Auswirkung des Cannabiskonsums auf die schulische und akademische Erfolgsquote gehört zu den am besten untersuchten psychosozialen Folgen von Cannabis mit den konsistentesten Befunden. In 4 systematischen Übersichtsartikeln wurden unterschiedliche Bildungskriterien, wie Schulabbruch oder ein Universitätsabschluss, im Zusammenhang mit Cannabiskonsum untersucht und werden im Folgenden dargestellt.

Townsend et al. (2007)

Townsend et al. (2007) untersuchten anhand von 21 Querschnitt- und 25 Längsschnittstudien den Einfluss von Drogenkonsum im Allgemeinen auf den Schulabbruch, wovon 9 Querschnitt- und 15 Längsschnittstudien den Konsum von Cannabis mit erfassten. Es lagen der Analyse von Townsend et al. (2007) 7 Publikationen aus den USA (Brook et al. 1999a; Green und Ensminger 2006; Ensminger et al. 1996), Neuseeland (Fergusson und Horwood 1997; Fergusson et al. 1996, 2003a) und Australien (Lynskey et al. 2003) vor, die ausschließlich den Zusammenhang von Cannabis/Marihuana und dem Schulabbruch im longitudinalen Studiendesign untersuchten. Entsprechend der qualitativen Datenanalyse der Querschnittstudien resümierten Townsend et al. (2007) höhere Cannabiskonsumraten bei Schulabbrechern oder bei Risikoschülern, denen ein Schulabbruch drohte, verglichen mit Schülern, die die High School besuchten oder bereits abgeschlossen hatten. Belege dafür fanden sich sowohl im Zusammenhang mit dem aktuellen Cannabiskonsum (Aloise-Young und Chavez 2002; Eggert und Herting 1993; Gfroerer et al. 1997; Zimmerman und Maton 1992) als auch mit dem bisherigen Gesamtkonsum (Flisher und Chalton 1995) oder einem Kombinationsmaß aus aktuellem und Lebenszeitkonsum (Aloise-Young und Chavez 2002; Beauvais et al. 1996). Eine Studie fand zudem einen Geschlechterunterschied beim Lebenszeitkonsum von Cannabis, wobei weibliche verglichen mit männlichen Schulabbrechern höhere Konsumraten aufwiesen (Flisher und Chalton 1995).

Townsend et al. (2007) gehen bei ihrer Analyse leider nicht darauf ein, ob und in welchem Umfang potenziell konfundierende Variablen bei den Berechnungen berücksichtigt wurden, sodass die Interpretation der Ergebnisse der Querschnittstudien mit Vorsicht behandelt werden muss.

In 3 Publikationen, die der neuseeländischen Geburtskohortenstudie aus Christchurch entsprangen, wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen frühem Cannabiskonsum (vor dem 16. Lebensjahr) und der Schulabbruchrate gefunden (Fergusson und Horwood 1997; Fergusson et al. 1996, 2003a). Jugendliche mit einem frühen Konsumbeginn von Cannabis vor dem 15. Lebensjahr, waren 3 × häufiger Schulabbrecher verglichen mit Nichtkonsumenten (OR = 3,1; 95% KI: 1,2–7,9), auch wenn signifikante Einflussfaktoren wie familiäres Funktionieren, unentschuldigte Schulfehlzeiten, angestrebtes Bildungsziel und das Intelligenzniveau mit 8 Jahren berücksichtigt wurden. Ohne deren Kontrolle war die Schulabbruchrate

Tab. 3.10 Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews (SR) zum Thema Cannabis und psychosoziale Probleme (geordnet nach Evidenzgrad)

Psychosoziale Probleme					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Horwood et al. (2010)	MA	n* = 3 n** = 6316	Methodisch sehr gute und aussagekräftige MA über 3 Längsschnittstudien aus Australien und Neuseeland, die den Zusammenhang von Cannabis-konsum (Einstiegsalter, Konsum-häufigkeit mit 21 Jahren) und dem Ausbildungsniveau untersuchten.	Unterschiedliche Methoden und Zeitpunkte der Datenerhebungen limitieren Vergleichs-möglichkeiten. Generalisierbarkeit begrenzt.	2
Townsend et al. (2007)	SR	n* = 46 n** = 60.4271	Breite Übersichtsarbeit über den Zusammenhang von allgemeinem Drogenkonsum und Schulabbruch-raten, mit einem Unterkapitel für Cannabis. Analyse von Quer- und Längsschnittstudien. Akzeptable methodische Qualität.	Methodische Studienunterschiede (Messmethoden, Kriteriendefinition, Kontrollvariablen) erschweren Vergleichbarkeit der Befunde.	2
Macleod et al. (2004)	SR	n* = 48 n** = 10.0000	Einzige und methodisch sehr gute Übersichtsarbeit zu allen psycho-sozialen Folgen im Zusammenhang mit jugendlichem Cannabiskonsum. Analyse von populationsbasierten, prospektiven Längsschnittstudien.	Keine kausale Interpretation der cannabisassoziierten Befunde. Psychosoziale Korrelate oft nur bis zum jungen Erwachsenenalter.	2

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; MA = Metaanalyse

bei frühen Cannabiskonsumenten sogar 8 × höher (Fergusson et al. 1996).

Ein signifikanter Zusammenhang von Schulabbruch und der Häufigkeit von Cannabiskonsum vor oder während dem 16. Lebensjahr konnte auch nach der statistischen Kontrolle von signifikanten Einflussfaktoren gefunden werden (Fergusson und Horwood 1997; Fergusson et al. 2003a). So lag das korrigierte Quotenverhältnis bei Jugendlichen, die mit 16 Jahren jemals Cannabis konsumiert hatten, bei OR = 1,5, bei 10- bis 99-maligem Cannabiskonsum bei OR = 2,4 und stieg weiter auf OR = 3,7 bei den Konsumenten mit mehr als 100 Cannabisexpositionen (Fergusson et al. 2003a). Demnach konnte in dieser neuseeländischen Geburtskohorte mit 1.265 Teilnehmern ein dosisabhängiger Anstieg des Schulabbruchrisikos festgestellt werden, welches bei Jugendlichen mit sehr häufigem Cannabiskonsum nahezu 4 × höher war als bei Nichtkonsumenten.

Auch Roebuck et al. (2004) konnten in ihrer Analyse einer repräsentativen nationalen Haushaltsbefragung unter 15.168 jugendlichen US-Amerikanern feststellen, dass trotz der Kontrolle von Alkohol und Drogenkonsum der Konsum von Cannabis einen signifikanten Einfluss auf die schulischen Fehlzeiten und den Schulabbruch hatte. Ähnlich den neuseeländischen Befunden zeigte sich auch hier ein stärkerer Effekt bei intensiveren Konsummustern, wobei Jugendliche mit einem chronischen Cannabiskonsum (>1 ×/Woche im letzten Jahr) mehr schulische Fehlzeiten und

Schulabbrüche aufwiesen als Jugendliche mit einem weniger als wöchentlichen Cannabiskonsum im letzten Jahr.

2 weitere Längsschnittstudien fanden Belege dafür, dass früher Cannabiskonsum ein Prädiktor für späteren Schulabbruch ist. Eine Untersuchung aus den USA (Brook et al. 1999a) an 1.182 afroamerikanischen und puertorikanischen Schülern in New York ergab ungefähr eine Verdopplung der Schulabbrecherquote in der Gruppe der frühen Cannabiskonsumenten, selbst wenn für Alter, Geschlecht, Ethnie oder psychosoziale Faktoren kontrolliert wurde (OR = 1,91; 95% KI: 1,59–3,47). Und auch eine australische Studie an 1.601 Jugendlichen fand eine signifikante Erhöhung der Schulabbruchquote in Verbindung mit frühem, wöchentlichem Cannabiskonsum (Lynskey et al. 2003). So war nach der statistischen Kontrolle von konfundierenden Variablen die Quote der Schulabbrecher bei Jugendlichen, die mit 15 Jahren wöchentlich Cannabis konsumieren, fast 6-fach erhöht (OR = 5,6; 95% KI: 2,0–15,0) und bei denen, die mit 16 Jahren wöchentlichen Cannabiskonsum haben, doppelt so hoch (OR = 2,2; 95% KI: 0,9–6,0). Ein späterer Konsumbeginn von Cannabis hatte in dieser Studie nach der statistischen Kontrolle konfundierender Variablen keinen nachweislichen Einfluss auf die spätere Schulabbruchquote mehr.

Einen Zusammenhang zwischen häufigem adoleszentem Cannabiskonsum (>20 oder 40 Cannabisexpositionen/Lebenszeit) und vermehrtem Schulabbruch stellten des Weiteren 2 Studien aus Chicago an (überwiegend) Afroamerikanern fest (Ensminger et al. 1996; Green und Ensminger 2006). Mit Zensus- und Befragungsdaten sowie schulischen Angaben wurde eine Schulkohorte zwischen 1966/67 (1.242 Teilnehmer) und 1992/93 (954 Teilnehmer) begleitet und hinsichtlich multipler Faktoren, die einen Schulabbruch bedingen oder begünstigen, untersucht. Bei der geschlechtergetrennten Auswertung eines logistischen Regressionsmodells fand sich sowohl bei Männern (OR = 1,97; 95% KI: 1,04–3,73), aber noch stärker bei Frauen (OR = 3,58; 95% KI: 1,32–9,73) ein direkter Zusammenhang zwischen häufigem Cannabiskonsum (>40 Cannabisexpositionen/Lebenszeit) im Jugendalter und einem Abbruch der High School (Ensminger et al. 1996).

In einer aktuelleren Publikation dieser Arbeitsgruppe konnte erneut ein signifikant erhöhtes Schulabbruchrisiko bei 530 Afroamerikanern aus der oben genannten Schulkohorte aus Chicago festgestellt werden, wenn sie als Jugendliche mehr als 20 × Cannabis konsumiert hatten. Die Marginaleffekte der Regressionsanalyse wiesen allerdings keinen Geschlechterunterschied auf und lagen bei 0,2 (KI: 0,02–0,38), was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit des Schulabbruchs bei Männern und Frauen um 20% stieg, wenn sie mit 15–16 Jahren bereits mehr als 20 × Cannabis konsumiert hatten (Green und Ensminger 2006).

In ihrer qualitativen Datensynthese bemerkten Townsend et al. (2007), dass nur in einer von 10 Längsschnittstudien die konfundierenden Effekte von Alter, Geschlecht, Familienstruktur und verschiedener schulbezogener Faktoren den signifikanten Einfluss von Marihuanakonsum auf den Schulabbruch aufhoben. So verlor in einer Panelstudie an 4.390 Jugendlichen aus Kalifornien und Oregon die Vorhersagekraft von Cannabiskonsum auf den Schulabbruch (OR = 1,68; p <0,001) nach der Kontrolle von Kovariaten ihre statistische Signifikanz und konnte nur noch in der Subgruppe der Latinos detektiert werden (Ellickson et al. 1998). In 3 von 4 Längsschnittstudien fanden sich darüber hinaus Belege für ein „Umkehrmuster“, wobei der Schulabbruch zu einem Anstieg im Cannabiskonsum führte (Ensminger et al. 1996; Green und Ensminger 2006; Kogan et al. 2005).

Die Studie von Fergusson et al. (2003a) konnte nach der Korrektur für Hintergrundfaktoren sowie dem früheren Cannabiskonsum keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Schulabbruch und gestiegenem Cannabiskonsum feststellen. Allerdings variierten die Erhebungszeitpunkte mit 17–20 Jahren (Fergusson et al. 2003a) und 32–33 Jahren (Ensminger et al. 1996; Green und Ensminger 2006) sehr stark, was die unterschiedlichen Befunde (mit)erklären könnte.

Schwierigkeiten bei der Dateninterpretation bereiteten laut Townsend et al. (2007) methodische Probleme, wie beispielsweise Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienpopulation (städtisch/ländlich), systematische Unterschiede in der Gruppe der Studienabbrecher („attrition bias“) bei

Panelstudien oder uneinheitliche Definitionen und Erfassung von Variablen.

Die deutliche Reduktion der Stärke der Assoziation von Cannabiskonsum und Schulabbruch durch Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren belegt die Wichtigkeit, andere Faktoren in die Analyse mit einzubeziehen, und zeigt, dass nicht unbedingt Cannabiskonsum allein zum Schulabbruch führt. Andere psychische (z. B. ADHS, Depressionen, Borderline-Persönlichkeitsstörung) und soziale Faktoren (z. B. ungünstiges soziales Umfeld, finanzielle Mangelsituation) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen Schulabbruch und für Cannabiskonsum.

Horwood et al. (2010)

Die Metaanalyse von Horwood et al. (2010) resultiert aus einer Kollaborationsarbeit von Wissenschaftlern aus Australien und Neuseeland, die jeweils federführend an einer von 3 austral-asiatischen Kohortenstudien beteiligt sind. Sowohl die neuseeländische „Christchurch Health and Development Study" (CHDS) (Fergusson und Horwood 2001) als auch die beiden australischen „Victorian Adolescent Health Cohort Study" (VAHCS) (Swift et al. 2008) und „Mater-University of Queensland Study of Pregnancy and Outcomes" (MUSP) (Najman et al. 2005) begleiteten und untersuchten eine Kohorte mit über 1.200 Personen bis in das junge Erwachsenenalter. Ziel dieser Kollaboration und Metaanalyse war es, anhand von vergleichbaren Daten dieser 3 Longitudinalstudien festzustellen, welchen Einfluss das Einstiegsalter beim Cannabiskonsum auf den Schulabbruch, den Beginn eines Studiums sowie den erfolgreichen universitären Abschluss hat. Untersucht wurden dabei der Einfluss von konfundierenden Variablen, Geschlechterunterschiede, die Homogenität der geschätzten Effekte von Cannabis auf den Bildungserfolg in den einzelnen Studien sowie der geschätzte Gesamteffekt.

- Die neuseeländische CHDS untersuchte eine urbane Geburtskohorte von 1.265 Kindern, die zwischen April und August 1977 in Christchurch geboren wurden, und führte bis zu deren 35. Lebensjahr insgesamt 23 Erhebungen durch (Fergusson et al. 2015). Für die Metaanalyse wurden die Messdaten aus dem 18., 21. und 25. Lebensjahr dieser Kohorte genutzt.
- Die australische VAHCS rekrutierte im Jahr 1992 eine repräsentative Stichprobe von 2.032 Schülern der 9./10. Klasse (Geburtsjahr 1977/78) und führte bis zu deren 34. Lebensjahr 8 Erhebungen durch (Coffey und Patton 2016). Die Daten von 1.523 Personen, die in der 8. Erhebungswelle durchschnittlich 24,1 Jahre alt waren, wurden für die Metaanalyse verwendet.
- Die 3. Longitudinalstudie MUSP untersuchte 7.223 Personen, die zwischen 1981 und 1983 im Mater Hospital in Brisbane geboren wurden, und erfasste, neben den Daten der Mütter, die Verlaufsdaten der Geburtskohorte im Alter von 6, 5, 14, 21 Monaten und mittlerweile bis zum 30. Lebensjahr. Die Metaanalyse verwendete die mit 21 Jahren erhobenen Daten von 3.768 Teilnehmern.

Obwohl in allen 3 Studien unterschiedliche Erhebungsmethoden und -zeitpunkte verwendet wurden, konnten für die Metaanalyse von Horwood et al. (2010) einheitliche Variablen für das Einstiegsalter des Cannabiskonsums (<15, 15–17, ≥18 Jahre), die Häufigkeit des Cannabiskonsums mit 21 Jahren (täglich, wöchentlich, gelegentlich, kein [derzeitiger] Konsum), den Schulabschluss, den Beginn eines Studiums sowie den universitären Studienabschluss gebildet werden. Aus der Vielzahl der erhobenen Kovariaten, die sich ebenfalls zwischen den Studien unterschieden, wurde für jede Studie ein Kerndatensatz an Faktoren gebildet, der folgende 4 Domänen abdeckt, die alle entweder mit Cannabiskonsum oder dem Bildungserfolg in Verbindung stehen:

- der familiäre, sozioökonomische Hintergrund,
- die kognitive Fähigkeit und der Bildungserfolg vor Beginn des Cannabiskonsums,
- das familiäre Funktionsniveau,
- Verhaltensauffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter.

Mit einem linearen, logistischen Modell sowie unter Anwendung eines Modells mit zufälligen Effekten („random effects model") wurden die ORs der Einzelstudien sowie des gepoolten Schätzwer-

tes berechnet. Sowohl alle Einzelstudien als auch der Gesamtschätzer fanden eine hochsignifikante, lineare Zunahme im Bildungserfolg mit später einsetzendem Cannabiskonsum. Die Korrektur der Kovariaten minimierte zwar die Höhe der ORs, änderte aber weitestgehend nichts am Signifikanzniveau. Im Folgenden werden die bereits korrigierten Ergebnisse dargestellt.

Verglichen mit frühen Cannabiskonsumenten (<15 Jahre) (OR = 1) war der Anteil an Schulabsolventen im Mittel fast doppelt so hoch in der Gruppe mit Cannabiskonsumbeginn zwischen 15–17 Jahren (OR = 1,7; 95% KI: 1,4–2,1) und 3 × höher in der Gruppe, die erst nach dem 18. Lebensjahr Cannabis konsumierte (OR = 2,9; 95% KI: 1,8–4,6). Ebenso stieg der Anteil von Personen, die ein Studium aufnahmen, im Mittel um 40% (OR = 1,4; 95% KI: 1,2–1,6) bzw. 90% (OR = 1,9; 95% KI: 1,5–2,4) für diejenigen, deren Cannabiskonsum zwischen 15–17 und ≥18 Jahren begann, verglichen mit der frühesten Konsumentengruppe. Auch beim Studienabschluss zeigte sich eine signifikante, lineare Zunahme in der Absolventenquote mit steigendem Alter beim Erstkonsum. Die Absolventenquote stieg im Mittel um 60% (OR = 1,6; 95% KI: 1,4–1,9) bzw. 150% (OR = 2,5; 95% KI: 1,8–3,5) für diejenigen, deren Cannabiskonsum zwischen 15–17 und ≥18 Jahren begann, verglichen mit der frühesten Konsumentengruppe.

Fasst man den Bildungserfolg über alle 3 Variablen zusammen, so resümieren Horwood et al. (2010), dass im Vergleich zu denen, die vor ihrem 15. Lebensjahr Cannabis konsumierten, der Bildungserfolg 1,4–1,7 × größer ist, wenn der Konsumbeginn zwischen 15–17 Jahren liegt, und 1,9–2,9 × größer bei einem späteren Beginn des Cannabiskonsums.

Die berechneten Effekte der 3 Einzelstudien wiesen eine gute Homogenität und Übereinstimmung auf, unterschieden sich aber bei den Befunden zum Schulabschluss. Neben einer generell höheren Schulabbruchquote in der neuseeländischen CHDS fielen die ORs der australischen VAHCS im Vergleich deutlich niedriger aus (OR = 1,3 vs. 1,9 bei Konsumbeginn mit 15–17 Jahren und OR = 1,7 vs. 3,6/3,7 bei Konsumbeginn mit >18 Jahren). Dennoch konnte in jeder Einzelstudie der signifikante, lineare Zusammenhang zwischen Konsumbeginn und Schulerfolg festgestellt werden.

Zur Validierung der metaanalytischen Befunde replizierten Horwood et al. (2010) die Analyse für die Erlangung eines Studienabschlusses, wobei anstelle des Konsumbeginns die Konsumhäufigkeit von Cannabis im Alter von 21 Jahren verwendet wurde. Erneut zeigte sich ein signifikanter, linearer Zusammenhang in allen Einzelstudien und im gepoolten Schätzmaß, wobei höhere Absolventenquoten bei sinkender Konsumhäufigkeit von Cannabis gefunden wurden. Im Vergleich zu den täglichen Cannabiskonsumenten lag die Absolventenquote nach der Korrektur von Kovariaten bei wöchentlichen, gelegentlichen und Nichtkonsumenten von Cannabis im Mittel 1,4 × (OR = 1,4; 95% KI: 1,3–1,6), 2 × (OR = 2,0; 95% KI: 1,6–2,6) und 2,9 × (OR = 2,9; 95% KI: 2,0–4,2) höher.

Auch wenn die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse nur auf die australasiatische Population beschränkt ist, so zeigen sowohl die Einzelstudien als auch die Metaanalyse einen konsistenten und robusten Zusammenhang zwischen dem frühen Cannabiskonsum und schlechteren Bildungserfolgen.

Obwohl aus korrelativen Daten keine kausalen Schlüsse gezogen werden können, liefert die Analyse von Horwood et al. (2010) gute Belege, die eine kausale Interpretation stützen:

- 1. Die Befunde eines signifikanten Zusammenhangs zwischen frühem Cannabiskonsum und verschiedenen Bildungsparametern konnten mehrfach und konsistent repliziert werden.
- 2. Ein vergleichbarer signifikanter Zusammenhang wurde mit einem alternativen Maß des Cannabiskonsums (der Konsumhäufigkeit mit 21 Jahren) festgestellt.
- 3. Der Zusammenhang weist in allen Fällen eine dosisabhängige Charakteristik auf.
- 4. Die Kontrolle prospektiv erfasster Kovariaten konnte den Zusammenhang von frühem Cannabiskonsum und schlechteren Bildungserfolgen nicht aufheben oder substanziell abschwächen, ebenso wie den Zusammenhang von Konsumhäufigkeit und erfolgreichem Studienabschluss.

Zu klären bleibt laut den Autoren, ob Cannabiskonsum das Risiko für unterdurchschnittliche Schulleistungen erhöht, und wenn ja, über welche neurophysiologischen und sozialen Mechanismen. Auch kann noch nicht abschließend geklärt werden, ob die Theorie des „Umkehrmusters", bei der Schulabbruch und schlechte schulische Leistungen ihrerseits den Cannabiskonsum begünstigen, Bestand hat, da es bisher widersprüchliche Befunde dazu gibt.

Macleod et al. (2004, 2005)

Das systematische Review von Macleod et al. (2004, 2005) untersuchte die psychischen und sozialen Folgen von Cannabis und illegalen Drogen anhand der Ergebnisse 48 populationsbasierter, prospektiver Längsschnittstudien, von denen 16 eine höhere methodische Qualität aufwiesen. Zur Beurteilung der Auswirkungen von Cannabis auf den Bildungsstand bezogen sich die Autoren auf 5 Studien, die, bis auf die Studie von Bray et al. (2000), alle bei den Analysen von Townsend et al. (2007) und zum Teil auch bei Horwood et al. (2010) inkludiert waren. Das war zum einen die neuseeländische Geburtskohortenstudie CHDS von Fergusson et al. (1996), die bereits oben beschrieben wurde und bei einem Konsumbeginn von Cannabis vor dem 15. Lebensjahr einen Anstieg der Schulabbruchquote nach Korrektur um das 3-Fache (OR = 3,1; 95% KI: 1,2–7,9), ohne Korrektur um das 8-Fache (OR = 8,1; 95% KI: 4,3–15) beobachtete, als auch die nordamerikanische „Project Alert"-Studie, die 4.500 13-jährige Schüler aus Kalifornien und Oregon über 4 Jahre begleitete (Ellickson et al. 1998). In dieser Studie fand sich ein hoch signifikanter Zusammenhang (p <0,001) zwischen Schulabbruchquote und Cannabiskonsum, wobei jeder einzelne Punktanstieg auf der erfassten Cannabiskonsumskala mit einem Anstieg der Schulabbruchquote um OR = 1,64 assoziiert war. Nach der Korrektur von Kovariaten verringerte sich die Stärke des Zusammenhanges auf OR 1,13, was keine statistische Signifikanz mehr erlangte.

Eine weitere inkludierte Studie war die „South Eastern Public Schools Study", die 4 Erhebungen an öffentlichen Schulen im Südosten der USA zwischen 1985 und 1987 mit einem 8-jährigen Follow-up integrierte (Bray et al. 2000). Bei etwa 1.400 Jugendlichen dieser Studie konnte festgestellt werden, dass der Beginn von Cannabiskonsum mit 16, 17 oder 18 Jahren mit mehr als einer Verdopplung der Schulabbruchquote im selben Jahr assoziiert ist (korrigierte OR = 2,31; p <0,01).

Ähnliches fand auch die 4. inkludierte Längsschnittstudie aus Australien VAHCS, die bereits vorgestellt wurde (Lynskey et al. 2003). Jugendliche, die mit 15, 16 oder 17 Jahren wöchentlich Cannabis konsumierten, hatten ein erhöhtes Schulabbruchrisiko, welches vor allem bei den jungen Konsumenten wesentlich größer war (korrigierte OR = 5,6 bei den 15-Jährigen).

Die 5. Studie, die bei Macleod et al. (2004) berücksichtigt wurde, ist die „Los Angeles Schools Study", die 1976 insgesamt 1.634 Schüler der Klassen 7–11 in Los Angeles rekrutierte und über 21 Jahre begleitete (Newcomb und Bentler 1988). Jugendliche, die bereits in ihrer frühen Adoleszenz Drogen konsumierten (einschließlich Cannabis), zeigten als ältere Teenager eine geringere selbstberichtete Schulbeteiligung (korrigierter Pfadkoeffizient −0,19; p <0,05). Allerdings ist dieser Effekt nicht ausschließlich auf den frühen Cannabiskonsum zurückführbar, da der Drogenkonsum (von Cannabis dominiert) als integriertes Maß berechnet wurde.

In ihrer Analyse resümieren Macleod et al. (2004), dass zwar konsistent und reliabel ein verringerter Bildungsabschluss im Zusammenhang mit Cannabiskonsum festgestellt werden konnte, dass aber die Stärke und Höhe des Zusammenhangs zwischen den Studien variierte und eine Korrektur von potenziell konfundierenden Variablen eine teils substanzielle Reduktion der Effekte nach sich zog. Eine kausale Interpretation lehnen die Autoren ab und bewerten den Zusammenhang von Cannabis auf die psychosozialen Folgen (einschließlich der verringerten Bildungserfolge) insgesamt als existent, aber eher schwach. Eine detaillierte Darlegung der konservativen Interpretation von Macleod et al. (2004) findet sich im nächsten Abschnitt.

Insgesamt betrachtet konnten in allen 3 vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten konsistent niedrigere Bildungserfolge bei jugendlichen Cannabiskonsumenten beobachtet werden, die mit früherem Konsumbeginn deutlicher ausfielen.

9 Querschnittstudien konnten höhere Raten von aktuellem oder gesamtem Cannabiskonsum bei den Schülern feststellen, die die Schule abgebrochen oder ein hohes Risiko eines Schulabbruchs hatten. Die Befunde sind zwar konsistent, können aber vom Evidenzgrad nur als mäßig betrachtet werden, sowohl vom Studiendesign her als auch bezüglich des Ausmaßes an statistischer Kontrolle potenziell konfundierender Variablen, über die keine Aussage getroffen wurde.

Umfangreicher und von einer wesentlich besseren Evidenz sind die Belege prospektiver, populationsbasierter Längsschnittstudien in diesem Bereich. Anhand von 3 (Horwood et al. 2010), 5 (Macleod et al. 2004) und 10 (Townsend et al. 2007) Längsschnittstudien konnten konsistent höhere Schulabbruchraten und niedrigere Quoten bei der Aufnahme sowie dem erfolgreichen Abschluss eines Studiums bei jugendlichen Cannabiskonsumenten gefunden werden. Die Effekte waren stärker, je früher der Cannabiskonsum begann und je stärker er war. Bei Schülern, die mit 15 Jahren regelmäßig Cannabis konsumierten, war die Schulabbruchquote 3,1–5,6 × höher (Fergusson et al. 1996; Lynskey et al. 2003), bei einem Konsumbeginn mit 16, 17 oder 16–18 Jahren entsprechend 2,2, 1,1 oder 2,3 × höher (Bray et al. 2000; Lynskey et al. 2003) im Vergleich zu Nichtkonsumenten bzw. denjenigen, die ≥18 Jahre bei Konsumbeginn von Cannabis waren.

Die Metaanalyse von Horwood et al. (2010) nutzte eine andere Datendarstellung und -berechnung und stellte die Veränderung der Bildungserfolge durch zunehmendes Konsumalter im Vergleich zu denjenigen dar, die vor ihrem 15. Lebensjahr regelmäßig Cannabis konsumierten. Hier zeigte sich, dass über alle 3 Bildungsvariablen hinweg der durchschnittliche Bildungserfolg 1,4–1,7 × größer war, wenn der Cannabiskonsum erst zwischen 15–17 Jahren begann, und 1,9–2,9 × größer, wenn der Cannabiskonsum nie vor dem 18. Lebensjahr begann. Eine signifikante lineare Zunahme im Bildungserfolg mit späterem Konsumbeginn (nach der Pubertät) von Cannabis konnte hier bestätigt werden. Für die Schulabbruchquote lagen die berechneten ORs bei 1,3–1,9 bei einem Konsumbeginn zwischen 15–17 Jahren und bei OR = 1,7–3,7, wenn der Cannabiskonsum erst mit/nach dem 18. Lebensjahr begann.

Auch wenn alle Daten in die gleiche Richtung weisen, ist es sehr schwer, die tatsächliche Effektstärke des jugendlichen Cannabiskonsums auf die Schulabbruchquote festzustellen, da die berichteten ORs für die <15-Jährigen zwischen 2,9 und 5,6 liegen und bei den 16- bis 18-Jährigen durch unterschiedliche Alterscluster in den einzelnen Studien die ORs zwischen 1,1 und 2,3 variieren.

Über eine sukzessive Abnahme der Schulabbruchquote mit zunehmendem Einstiegsalter in den Cannabiskonsum kann unter der gegebenen Datenlage für diesen Altersbereich nur spekuliert werden. Auch die Interpretation der Daten zur Konsumhäufigkeit im Zusammenhang mit den Bildungserfolgen hat das gleiche Problem: Zwar konnten 6 von 7 Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen häufigerem Cannabiskonsum und höheren Schulabbruchquoten (Ensminger et al. 1996; Fergusson et al. 2003a; Green und Ensminger 2006; Roebuck et al. 2004), mehr schulischen Fehlzeiten (Roebuck et al. 2004) und niedrigeren Quoten für das Erreichen eines Universitätsabschlusses (Horwood et al. 2010) feststellen, aber die Höhe des Effektes lässt sich nicht über alle Studien hinweg abschätzen. Zum einen geben nicht alle Studien ORs an, andererseits erlauben methodische Unterschiede keinen validen Vergleich. So variieren unter anderem das Alter, in dem der Cannabiskonsum erfasst wurde, die Kategorisierung der Konsumhäufigkeit und die Art der erfassten Konsumhäufigkeit (aktueller oder Lebenszeitkonsum).

Ebenso ist die Frage der Kausalität zwischen jugendlichem Cannabiskonsum und niedrigeren Bildungserfolgen nicht zu klären. Alle vorliegenden Studien sind Beobachtungsstudien, die Assoziationen feststellen, aber keine Kausalitäten nachweisen können (s. hierzu ▶ Abschn. 2.9). Während Horwood et al. (2010) bei der Interpretation ihrer Daten reliable Hinweise für einen kausalen Zusammenhang sehen, lehnen Macleod et al. (2004) eine kausale Interpretation der Befunde anhand der derzeitigen Datenlage ab. Betrachtet man jedoch die Komplexität der bedingenden und modulierenden Faktoren von jugendlichem Cannabiskonsum und Schulabbruch sowie die Dynamik von neuro-

biologischen, psychischen und sozialen Reifungsprozessen während der Adoleszenz, erscheint der endgültige wissenschaftliche Nachweis einer Kausalität trotz bestmöglicher statistischer Kontrolle äußerst schwer, wenn nicht gar unmöglich. Hinzu kommen neuere Entwicklungen, die in den zitierten Metaanalysen und systematischen Reviews noch nicht berücksichtigt wurden, weil sie zu neu und noch nicht gut genug erforscht sind.

In den letzten 20 Jahren wurde ein deutlicher Anstieg der Diagnosen ADHS und Borderline-Persönlichkeitsstörungen beobachtet, der sich für ADHS zeitlich recht gut anhand der Verordnungszahlen für Methylphenidat verfolgen lässt, das zur Behandlung der ADHS eingesetzt wird. Die weltweite Produktion von Methylphenidat erhöhte sich von 2,8 Tonnen (1990) auf 63,2 Tonnen im jahr 2012 (International Narcotics Control Board 2013). ADHS und Borderline-Persönlichkeitsstörungen gehen mit erhöhten Prävalenzraten für Cannabiskonsum einher, sind aber auch ohne Cannabiskonsum mit erhöhten Schulabbruchquoten assoziiert. In vielen der hier zitierten Cannabisstudien wurden diese beiden Diagnosen nicht erfasst, sodass potenziell eine ADHS- oder Borderline-Erkrankung der eigentliche Grund für den Schulabbruch sein und Cannabiskonsum lediglich ein weiteres Krankheitssymptom darstellen könnte.

Auch wenn die Kausalität nicht bewiesen ist, so ist doch festzuhalten, dass es qualitativ hochwertige und konsistente Befunde aus internationalen Studien mit richtungsgleichen Effekten gibt, die einen Zusammenhang zwischen jugendlichem Cannabiskonsum und geringerem Bildungserfolg feststellen. Neben Querschnittsuntersuchungen lieferten vor allem 10 populationsbasierte, prospektive Längsschnittstudien, die teilweise Geburtskohorten untersuchten, mit insgesamt über 10.000 Personen diese Ergebnisse, die einen hohen Evidenzgrad besitzen und einer validen Kontrolle von Kovariaten oder potenziell konfundierender Variablen unterzogen wurden. Die Ergebnisse haben darüber hinaus eine praktische Relevanz und erfordern eine besondere Sensitivität gegenüber Cannabiskonsum im frühen Jugendalter, da vor allem in dieser Konsumentengruppe der Zusammenhang mit geringerem schulischem und akademischem Bildungserfolg besonders ausgeprägt ist.

Weitere psychosoziale Probleme

Konsum weiterer Substanzen

Die von Macleod et al. (2004) berücksichtigten Längsschnittstudien untersuchten schwerpunktmäßig den Zusammenhang von jugendlichem Cannabiskonsum und dem späteren Konsum von illegalen Drogen. In 2 Studien (Fergusson und Horwood 2000; Stenbacka et al. 1992) wurden konsistent erhöhte Konsumraten und verstärkt Probleme durch illegalen Drogenkonsum festgestellt. Die hier untersuchten Studien sind allerdings aus den Jahren 1992 und 2000 und repräsentieren keinen aktuellen Stand im Ko-Konsum von Cannabis und anderen psychotropen Substanzen. Für eine aktuelle Übersicht des wissenschaftlichen Standes zu diesem Thema verweisen wir auf die Expertise der National Academies of Science, Engineering and Medicine (National Academies of Sciences 2017). Weitere Informationen finden sich in ► Abschn. 3.5 sowie in ► Abschn. 1.4.

Psychische Probleme

Psychische Probleme stellen eine Hauptkomponente der psychosozialen Folgen dar, weshalb sie auch in der Arbeit von Macleod et al. (2004) berücksichtigt wurden. Da Psychoserisiken und mentale Störungen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum jedoch intensiv untersucht wurden, wird die aktuelle Evidenzlage detailliert in ► Abschn. 3.6 und ► Abschn. 3.7 dieser Expertise dargelegt. Die von Macleod et al. (2004) analysierten populationsbasierten Längsschnittstudien fanden inkonsistente Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und psychischen Problemen. Zwar berichteten einige populationsbasierte Studien von einem vermehrten Auftreten depressiver, dysthymer, psychotischer oder Angstsymptome im Zusammenhang mit Cannabiskonsum, aber der Zusammenhang war, vor allem nach der Kontrolle konfundierender Faktoren, schwach und ließ kein einheitliches Muster erkennen. Für eine detaillierte und umfassende Analyse der Forschungsarbeiten im Bereich der psychischen Störungen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum verweisen wir nochmal auf die bereits oben genannten ► Abschn. 3.6 und ► Abschn. 3.7.

Antisoziales Verhalten

Die Datenlage zu problematischem oder antisozialem Verhalten im Zusammenhang mit Cannabiskonsum ist laut der Analyse von Macleod et al. (2004) inkonsistent und aufgrund der zumeist unbestätigten Selbstangaben und der starken Einflüsse von Kovariaten auf die Effekte auch als unsicher einzustufen.

Die neuseeländische CHDS stellte bei Personen, die bereits vor ihrem 15. Lebensjahr Cannabis konsumierten, erhöhte Raten von Verhaltensstörungen (OR = 7,0), Verhaltensverstößen (OR = 5,7) und Polizeikontakten (OR = 4,8) fest, deren Ausmaß sich aber nach der Kontrolle von Kovariaten marginalisierte und nicht mehr statistisch signifikant war (OR = 1,0 für Verhaltensstörungen und / verstöße, OR = 2,1 für Polizeikontakte) (Fergusson et al. 1996). Allerdings fand sich ein signifikanter, altersabhängiger Anstieg des Risikos, an Straftaten beteiligt zu sein, unter Cannabiskonsumenten mit wöchentlichem Konsummuster. Diejenigen, die mit 15 Jahren wöchentlich Cannabis konsumierten, hatten nach der statistischen Korrektur von Kovariaten ein nahezu 4-fach erhöhtes Risiko, an Straftaten beteiligt zu sein (OR = 3,7; 95% KI: 2,1–6,6). Dieses Risiko verringerte sich bei den älteren Cannabiskonsumenten, war aber bei 21-jährigen, wöchentlichen Konsumenten immer noch signifikant um 70% erhöht (OR = 1,7; 95% KI: 1,1–2,7) (Fergusson et al. 2002).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum in der frühen Adoleszenz und gewalttätigem Verhalten mit 14 Jahren (korrigierte OR = 3,1; p <0,01) oder der Beteiligung an Gewalttaten in der späten Adoleszenz (korrigierte Regressionskoeffizienten 0,007 für Männer, 0,004 für Frauen, beides p <0,01) konnte sowohl in der „Pittsburgh Youth Study“ bei jugendlichen Männern mit starkem Cannabiskonsum (oberstes Häufigkeitsquartil) (White et al. 1999) als auch in der nationalen „Adolescent Health“ Studie aus den USA bei Männern und Frauen gefunden werden (Dornbusch et al. 1999).

Hinweise darauf, dass auch späterer Cannabiskonsum mit erhöhten Raten an gewalttätigen Verhaltensverstößen im Zusammenhang steht, liefern Daten einer Geburtskohorte aus Philadelphia mit 380 Personen (Kandel et al. 1992; Friedman et al. 2001; Friedman et al. 1996). Hier zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der berichteten Konsumhäufigkeit von Cannabis mit 24 Jahren und der Anzahl an gewalttätigen Verhaltensverstößen mit 26 Jahren, wobei der Zusammenhang bei Männern stärker war (korrigierter Regressionskoeffizient 0,29, p <0,001) als bei Frauen (0,15, p <0,05).

Eine Querschnittsanalyse der Geburtskohortendaten aus Dunedin konnte ebenfalls eine deutliche Zunahme der Gewalthandlungen bei abhängigen Cannabiskonsumenten im Alter von 21 Jahren feststellen (korrigierte OR = 3,6; 95% KI: 2,1–6,4), wobei nicht nur Selbstangaben, sondern auch offizielle Quellen, wie Polizeiberichte und Gerichtsurteile, zur Erfassung des gewalttätigen Verhaltens genutzt wurden (Arseneault et al. 2000). Die „East Harlem Study“, die 1.332 afroamerikanische und puertorikanische Schüler aus New York mit einem durchschnittlichen Alter von 14 Jahren über 5 Jahre begleitete, stellte fest, dass früher Cannabiskonsum mit einer Verdopplung des Risikos für deviantes Verhalten (OR = 1,96; 95% KI: 1,0–3,7), einer mehr als Verdreifachung des Risikos für riskantes Sexualverhalten (OR = 3,6; 95% KI: 1,0–12,8 für mehrere Sexualpartner OR = 3,6; 95% KI: 1,2–10,6 für weniger Gebrauch von Kondomen) und einer verringerten kirchlichen/religiösen Beteiligung in der späten Adoleszenz assoziiert war (Brook et al. 1999a).

Der Mehrzahl der Studien, die eine Zunahme von gewalttätigem oder delinquentem Verhalten im Zusammenhang mit Cannabiskonsum beobachteten, stehen 3 Längsschnittstudien gegenüber, die keinen Zusammenhang zwischen frühem Cannabiskonsum und späterem gewalttätigem Verhalten feststellen konnten (Ellickson und McGuigan 2000) oder sogar verringerte Kriminalitätsraten beobachteten (Brook et al. 1996; Newcomb und Bentler 1988). Beide letztgenannten Studien erfassten allerdings den Drogenkonsum der frühen Adoleszenz als Gesamtmaß und erlauben somit keine cannabisspezifische Interpretation der gefundenen Effekte.

Die populationsbasierte Studie „Children in the Community“ aus New York State mit 976 Teilnehmern fand einen negativen Zusammenhang zwischen dem Drogenkonsum in der frühen Adoleszenz und der selbstberichteten Delinquenz im spä-

teren Jugendalter bei beiden Geschlechtern (korrigierte Pfadkoeffizienten -1,15, p <0,01 für Männer, -1,13, p <0,001 für Frauen) (Brook et al. 1996). Die „Los Angeles Schools Study", die 1976 begann und 1.634 Schüler der Klassenstufen 7–9 inkludierte, stellte ebenso einen negativen Zusammenhang zwischen Drogenkonsum im frühen Adoleszenzalter und der Beteiligung an Gewalttaten (korrigierter Pfadkoeffizient –0,17, p <0,05) und kriminellen Aktivitäten (-0,22, p <0,05) in der späten Adoleszenz fest (Newcomb und Bentler 1988).

Die vorgestellten Studienergebnisse erlauben nur eine vage Einschätzung des Effektes von Cannabiskonsum auf gewalttätiges und deviantes Verhalten. Die Mehrzahl der Befunde weist eine Zunahme von gewalttätigem oder delinquentem Verhalten im Zusammenhang mit Cannabiskonsum auf. Sowohl früher, jugendlicher als auch späterer Cannabiskonsum konnten mit höheren Raten an Problemverhalten assoziiert werden, wobei die Stärke des Zusammenhangs sehr stark zwischen den Studien und in Abhängigkeit von der Kontrolle konfundierender Variablen variierte. Neben dem bereits erwähnten Validitätsproblem der ungeprüften Selbstangaben zu deviantem Verhalten weisen die Studien auch eine hohe Inkonsistenz bezüglich der erhobenen Parameter für antisoziales Verhalten auf.

Berufliche und familiäre Probleme

Die Übersichtsarbeit von Macleod et al. (2004) fand in 4 US-amerikanischen Längsschnittstudien inkonsistente Ergebnisse zu den Effekten von jugendlichem Cannabis- und Drogenkonsum auf diverse berufliche und familiäre Korrelate. In Zusammenhang mit höherer Konsumhäufigkeit von Cannabis während der Adoleszenz fand die „Children in the Community"-Studie aus New York State im jungen Erwachsenenalter erhöhte Raten an Arbeitslosigkeit (korrigierte OR = 1,74; 95% KI: 1,01–2,96) (Brook et al. 1999b), die „National Longitudinal Study of Youth" aber keinen Zusammenhang mit dem Einkommen (Kaestner 1994). Neu hinzugekommen und deswegen in der Analyse von Macleod et al. (2004) nicht inkludiert, sind die Daten der neuseeländischen CHDS, die einen signifikanten und linearen Zusammenhang zwischen häufigem adoleszentem Cannabiskonsum (im Alter von 14–21 Jahren) und höherer Arbeitslosigkeit (p <0,01), häufigerer Abhängigkeit von Sozialhilfe (p <0,001) und geringerem Einkommen (p <0,01) mit 25 Jahren feststellten, selbst nach der statistischen Kontrolle multipler Kovariaten (Fergusson und Boden 2008).

Allgemeiner Drogenkonsum (einschließlich Cannabis) während der Adoleszenz als auch in den frühen 20-er Jahren (Kandel et al. 1995) wurde in insgesamt 3 Studien in Zusammenhang mit höherem Einkommen, häufigeren Arbeitswechseln sowie stärkerer beruflicher Einbindung im jungen Erwachsenenalter beobachtet (Kandel et al. 1995; Newcomb und Bentler 1988; Scheier und Botvin 1995).

Hinsichtlich der familiären Entwicklung im jungen Erwachsenenalter berichtete die „Children in the Community" Studie, dass Personen mit häufigem adoleszentem Cannabiskonsum öfter unverheiratet waren (korrigierte OR = 2,41; 95% KI: 1,57–3,75) und nicht mehr bei den Eltern wohnten (korrigierte OR = 2,21; 95% KI: 1,40–3,51) (Brook et al. 1999b). Ebenfalls im Zusammenhang mit häufigem Cannabiskonsum in der Adoleszenz fand die „National Longitudinal Study of Youth" bei Frauen ein erhöhtes Risiko, im Erwachsenenalter mit einem Partner verheiratet zu sein, der einen problematischen Alkoholkonsum hat (Windle 1997). Die oben bereits erwähnte CHDS aus Neuseeland berichtete des Weiteren von einem signifikanten und linearen Zusammenhang zwischen häufigem adoleszenten Cannabiskonsum (im Alter von 14–21 Jahren) und geringer Zufriedenheit in der Partnerschaft (p <0,05), als auch in der gesamten Lebenszufriedenheit (p <0,01) (Fergusson und Boden 2008). Keine negativen Auswirkungen von adoleszentem Drogenkonsum (einschließlich Cannabis) beobachtete die „Los Angeles Schools Study" auf die spätere soziale Konformität, im Gegenteil; diese stand sogar im positiven Zusammenhang mit der Familiengründung sowie der wahrgenommenen Wichtigkeit der Partnerschaft (korrigierte Pfadkoeffizienten entsprechend 0,62 und 0,16, p <0,05 für beide) (Newcomb und Bentler 1988).

Aus der vorliegenden Literatur ist es nicht möglich, eine evidenzbasierte Aussage bezüglich der langfristigen beruflichen und familiären Folgen im Zusammenhang mit jugendlichem Cannabiskonsum zu treffen. Die größtenteils älteren Daten weisen auf eine Notwendigkeit hin, Cannabiskonsum

gesondert von allgemeinem, jugendlichem Drogenkonsum zu betrachten, da gegenläufige Korrelate für spätere berufliche und familiäre Entwicklungen berichtet wurden. Vor allem aufgrund der neu hinzugekommenen und gut kontrollierten Studienergebnisse aus Neuseeland kann derzeit vermutet werden, dass stärkerer Cannabiskonsum in der Jugend mit nachteiligen sozialen und finanziellen Entwicklungen im jungen Erwachsenenalter assoziiert ist, was sowohl die Qualität der Partnerschaft und Lebenszufriedenheit betrifft als auch die berufliche und wirtschaftliche Situation.

Insgesamt schätzten Macleod et al. (2004) den Zusammenhang von Cannabis auf die psychosozialen Folgen als existent aber eher schwach ein und lehnten eine kausale Interpretation dieses Zusammenhangs ab. Zur Begründung dieser konservativen Interpretation führten die Autoren unter anderem folgende Punkte an:

- Die beobachteten psychosozialen Effekte waren teilweise nicht spezifisch für Cannabis, sondern zeigten sich auch bei Alkohol oder Tabakkonsum.
- Die statistische Kontrolle von konfundierenden Variablen reduzierte die Stärke des Zusammenhangs von Cannabiskonsum und psychosozialen Folgen größtenteils substanziell und konnte danach nicht mehr konsistent signifikante Unterschiede feststellen.
- Der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung war in den meisten Studien durch eine binäre Erfassung des Cannabiskonsums nicht möglich. Die Studien, die den Cannabiskonsum graduell erfassten, verwendeten dabei die Konsumhäufigkeit statt der Dosis, wodurch die Interpretation einer Dosis-Wirkungs-Beziehung erschwert wird.
- Die meisten Assoziationen zwischen Cannabiskonsum und weiterem Drogenkonsum sowie antisozialem Verhalten beruhten ausschließlich auf (ungeprüften) Selbstangaben, die verfälscht oder geschönt („reporting bias") sein können.
- Die Bestimmung des Einflusses von konfundierenden Faktoren ist bei epidemiologischen Beobachtungsstudien die größte Herausforderung und deren Kontrolle mittels statistischer Verfahren beschränkt.

Identifikation fehlender Evidenz

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Datenlage im Bereich der psychosozialen Folgen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum sehr heterogen ist und ein Mangel an methodisch guten Übersichtsarbeiten herrscht. Lediglich die cannabisassoziierten Folgen auf den Bildungserfolg und den Schulabbruch sind besser untersucht und konsistenter in der Datenlage. Unsere systematische Literaturrecherche erbrachte für den Zeitraum von 2005–2016 nur 1 systematisches Review (Macleod et al. 2004), das auch andere psychosoziale Folgen neben dem Bildungserfolg untersuchte.

Psychosoziale Folgen stellen einen Sammelbegriff dar, der sämtliche psychischen, sozialen und daraus resultierenden gesellschaftlichen/wirtschaftlichen/juristischen Konsequenzen einbezieht.

Allein durch diese Definition wird ersichtlich, wie breitgefächert und heterogen die zu untersuchenden Aspekte sind, und wie schwierig es ist, unterschiedlich erhobene Variablen sinnvoll zu gruppieren und zusammenfassend zu bewerten. So wurden beispielsweise bei der Bewertung des antisozialen Verhaltens im Zusammenhang mit Cannabiskonsum Berichte über aggressives und gewalttätiges Verhalten mit Angaben zu straffälligen Gewalttaten oder allgemeiner Delinquenz kombiniert. Die intrinsischen Unterschiede dieser verschieden gestuften Verhaltensparameter tragen zur Heterogenität der Befundlage bei.

Eine vereinheitlichte Erfassung von psychosozialen Kernparametern in den Einzelstudien sowie von standardisierten Kovariaten würde deutlich zur Verbesserung der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen beitragen und die Abschätzung von (potenziellen) cannabisassoziierten Folgen präzisieren. Prospektive, populationsbasierte und gut kontrollierte Längsschnittstudien stellen für die Erforschung von cannabisassoziierten Effekten – auch im psychosozialen Bereich – die Untersuchungsform mit der höchsten Reliabilität dar. Gerade im deutschsprachigen und europäischen Raum sind solche Studien rar, sodass hier ein dringender Forschungsbedarf besteht, nicht nur, um die Vergleichbarkeit und Generalisierbarkeit von (potenziellen) Cannabiseffekten zu erhöhen, sondern auch, um mögliche Veränderungen dieser Effekte aufgrund neuer Konsumformen und verän-

derter Zusammensetzungen/Potenz von Cannabis in neuen Kohorten zu untersuchen (s. hierzu ► Abschn. 3.1, Identifikation fehlender Evidenz).

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Expertenkonsensus über die Definition und standardisierte Erfassung von „Kernparametern" verbessern
- Prospektive, populationsbasierte Längsschnittstudien zur Charakterisierung der psychosozialen Korrelate von Cannabiskonsum (Bildung, Berufstätigkeit, Familie, Kriminalität etc.) im europäischen Raum
- Systematische Übersichtsarbeiten zu den psychosozialen Problemen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum
- Stärkere Berücksichtigung von Geschlechts- und Altersunterschieden, vor allem detailliertere Analysen zu adoleszenten Cannabiskonsumparametern (z. B. exakte Altersangaben für den Konsumbeginn, Erfassung von Pubertätsstadien, regelmäßiger Konsumbeginn) im Zusammenhang mit späteren psychischen und sozialen Auffälligkeiten

3.3.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.4 – Cannabis und Bildungserfolg

? Hat der Cannabiskonsum bei Jugendlichen einen Einfluss auf die schulische Leistung und das Ausbildungsniveau?

3 systematische Übersichtsarbeiten konnten anhand der Analyse von insgesamt 9 Querschnittstudien und bis zu 10 prospektiven, gut kontrollierten Längsschnittstudien konsistent höhere Schulabbruchraten und niedrigere universitäre Aufnahmequoten sowie den erfolgreichen Abschluss eines Studiums in Zusammenhang mit jugendlichem Cannabiskonsum feststellen. Die Effekte waren stärker, je früher der Cannabiskonsum begann und je höher er war.

Die aktuelle Datenlage erlaubt allerdings noch nicht, die tatsächliche Höhe des Effektes von jugendlichem Cannabiskonsum auf die Schulabbruchquote festzustellen. Im Zusammenhang mit dem Einstiegsalter beim Cannabiskonsum wurden für die <15-Jährigen erhöhte Schulabbruchrisiken berichtet, die zwischen dem 2,9- und 5,6-Fachen lagen und bei den 15- bis 18-Jährigen durch unterschiedliche Alterscluster in den einzelnen Studien um den Faktor 1,1–2,3 erhöht waren verglichen zu denjenigen Personen, die nie vor dem 18. Lebensjahr Cannabis konsumierten. Eine sukzessive Abnahme der Schulabbruchquote mit zunehmendem Einstiegsalter in den Cannabiskonsum kann durch die unterschiedlichen Alters(spannen)angaben der Einzelstudien bisher nur vermutet, aber nicht ausreichend belegt werden. Zudem konnte in 6 von 7 Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen häufigerem Cannabiskonsum in der Adoleszenz und höheren Schulabbruchquoten, mehr schulischen Fehlzeiten und niedrigeren Quoten für das Erreichen eines Universitätsabschlusses festgestellt werden, wobei sich auch hier die Höhe des Effektes nicht über alle Studien hinweg abschätzen lässt.

Obwohl die Kausalität von jugendlichem Cannabiskonsum auf einen geringeren Bildungserfolg nicht bewiesen ist und momentan kontrovers diskutiert wird, ist die Befundlage aus internationalen, qualitativ hochwertigen und gut kontrollierten Längsschnittstudien an insgesamt über 10.000 Personen konsistent, vertrauenswürdig und überzeugend. Somit wird die Konfidenz der vorhandenen Evidenz zum verringerten Bildungserfolg im Zusammenhang mit jugendlichem Cannabiskonsum nach CERQual (Lewin et al. 2015) als hoch eingestuft.

Einstiegsalter

- Eine besondere Sensitivität sollte deswegen gegenüber Cannabiskonsum im frühen Jugendalter entwickelt werden, da vor allem in dieser Konsumentengruppe der Zusammenhang mit geringerem schulischem und akademischem Bildungserfolg besonders ausgeprägt ist.

Beantwortung der Frage 3.5 – Cannabis und weitere psychosoziale Probleme

? Steht der Konsum von Cannabis im Zusammenhang mit weiteren psychosozialen Problemen?

Die systematische Untersuchung der psychosozialen Folgen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum ist mangelhaft und erbrachte in unserem Recherchezeitraum (2005–2016) nur eine systematische Übersichtsarbeit, was für eine evidenzbasierte Beantwortung der Frage nicht ausreichend ist. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass der Begriff „psychosozial" ein Sammelbegriff für sämtliche psychischen, sozialen und daraus resultierenden gesellschaftlichen/wirtschaftlichen/juristischen Korrelate ist, die teilweise gut beforscht sind und über eine ausreichende Evidenzlage verfügen. So wurde der Zusammenhang von Cannabiskonsum mit weiterem Substanzkonsum (► Abschn. 3.5) und mit psychischen Störungen (► Abschn. 3.6 und ► Abschn. 3.7) eingehend an anderer Stelle dargestellt und bewertet.

Die Befunde aus populationsbasierten, prospektiven Längsschnittuntersuchungen zeigten konsistent höhere Konsumraten von weiteren Substanzen und von Polysubstanzkonsum bei Cannabiskonsumenten. Ebenso wurden vermehrt affektive und psychotische Symptome oder Störungen im Zusammenhang mit häufigem adoleszentem Cannabiskonsum berichtet. Die Auswirkung von Cannabiskonsum auf antisoziales Verhalten sowie berufliche und familiäre Entwicklungen im jungen Erwachsenenalter kann anhand der vorhandenen inkonsistenten Datenlage nicht klar beurteilt werden. Die Mehrzahl der Befunde deutet zwar auf eine erhöhte Gewaltbereitschaft und Delinquenz im Zusammenhang mit jugendlichem Cannabiskonsum hin, aber die methodische Qualität der Befunde erlaubt weder eine Generalisierung noch einen kausalen Rückschluss.

Durch eine zu geringe und uneinheitliche Datenlage ist es auch nicht möglich, die eher negativen familiären und beruflichen Folgen im Zusammenhang mit adoleszentem Cannabiskonsum zu verallgemeinern und allein auf den Cannabiskonsum zurückzuführen. Durch die geringe Datenlage, die Heterogenität der erhobenen Variablen und Studienbefunde sowie den oftmals ungenau erfassten Cannabiskonsum (qualitative statt quantitative Daten, vor allem in älteren Studien) wird die Konfidenz der Evidenz für die Bereiche familiäre, berufliche und verhaltensbedingte Veränderungen im Sozialkontext im Zusammenhang mit Cannabiskonsum nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Insgesamt ergibt sich für den Bereich der psychosozialen Folgen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum die Notwendigkeit weiterer Studien, um die Evidenzlage und die Generalisierbarkeit der vorläufigen Befunde zu erhöhen.

3.3.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Geschlechtsunterschiede

Auch bei den psychosozialen Folgen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum wurden Geschlechtsunterschiede bei den meisten Studien nicht berücksichtigt oder berichtet. Die wenigen verfügbaren Daten stellen insgesamt keine oder inkonsistente Geschlechterunterschiede bei den cannabisassoziierten Effekten auf den Bildungserfolg fest. Bei der Metaanalyse von Horwood et al. (2010), die den Zusammenhang von jugendlichem Cannabiskonsum mit Schulabbruch und akademischer Weiterbildung in 3 australisch/neuseeländischen Längsschnittstudien erforschte, wurden geschlechterspezifische Unterschiede gezielt untersucht. Hierfür wurde das verwendete Regressionsmodell erweitert und die berechneten Interaktionsparameter über ein Random-effects-Modell gepoolt. Die gepoolten Schätzparameter ergaben

- für den Schulabschluss $B = -0{,}078$, Standardfehler (SE) $= 0{,}113$; $p = 0{,}49$,
- für den Beginn eines Studiums $B = -0{,}24$, $SE = 0{,}116$; $p = 0{,}04$ sowie
- für den universitären Studienabschluss $B = -0{,}509$, $SE = 0{,}412$; $p = 0{,}22$.

Die negativen Interaktionsparameter bei allen 3 erhobenen Bildungskriterien implizieren einen stärkeren Cannabiseffekt bei Männern, wobei ein

signifikanter Unterschied nur bei der Aufnahme eines Studiums gefunden wurde.

Die in der systematischen Übersichtsarbeit von Townsend et al. (2007) berücksichtigten Studien fanden im Zusammenhang von Schulabbruch und Cannabiskonsum entweder keinen Geschlechtereffekt oder stärkere Effekte bei Frauen. So zeigte eine Querschnittstudie an 548 Jugendlichen aus Südafrika einen höheren Lebenszeitkonsum von Cannabis bei Schulabbrechern verglichen mit gleichaltrigen Schülern, wobei unter den Schulabbrechern Frauen mehr Cannabis konsumierten als Männer (Flisher und Chalton 1995). Eine andere Querschnittsuntersuchung aus dem Südwesten der USA an 2.000 Jugendlichen fand in Bezug auf Cannabiskonsum höhere Konsumraten bei Schülern mit akademischen Problemen und Schulabbrechern, verglichen mit durchschnittlichen Schülern, aber keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Beauvais et al. 1996).

Die prospektive Woodlawn-Studie aus Chicago, die eine Schulkohorte mit (überwiegend) Afroamerikanern zwischen 1966/67 (1.242 Teilnehmer) und 1992/93 (954 Teilnehmer) untersuchte, stellte bei der geschlechtergetrennten Auswertung eines logistischen Regressionsmodells sowohl bei Männern (OR = 1,97; 95% KI: 1,04–3,73), aber noch stärker bei Frauen (OR = 3,58; 95% KI: 1,32–9,73) einen direkten Zusammenhang zwischen häufigem Cannabiskonsum (>40 Cannabisexpositionen/Lebenszeit) im Jugendalter und einem Abbruch der High School fest (Ensminger et al. 1996). In einer aktuelleren und abgeänderten Re-Analyse der Kohortendaten konnte erneut ein signifikant erhöhtes Schulabbruchrisiko bei 530 Afroamerikanern festgestellt werden, wenn sie als Jugendliche mehr als 20× Cannabis konsumiert hatten. Allerdings wiesen die Marginaleffekte der Regressionsanalyse keinen Geschlechterunterschied mehr auf (Green und Ensminger 2006).

Widersprüchliche Befunde gibt es hinsichtlich möglicher Geschlechterunterschiede bei cannabisassoziierten psychischen Störungen. Während in der neuseeländischen Dunedin-Studie ein erhöhtes Risiko für psychische Störungen (mit 21 Jahren) bei Männern (korrigierte OR = 2,00; 95% KI: 1,3–3,1), aber nicht bei Frauen (korrigierte OR = 0,75; 95% KI: 0,5–1,2), die mit 18 Jahren Cannabis konsumierten, gefunden wurde (McGee et al. 2000), stellte eine australische Schulstudie vermehrte Berichte von depressiven Symptomen (mit 21 Jahren) bei Frauen (korrigierte OR = 5,6; 95% KI: 2,6–12,0), aber nicht bei Männern (korrigierte OR = 1,1; 95% KI: 0,6–2,6) fest, die mit 15 Jahren täglich Cannabis konsumierten (Patton et al. 2002; Patton et al. 1997).

Schwache Hinweise für einen möglichen stärkeren Effekt von Cannabis bei Männern ergaben sich aus 2 Studien, die das gewalttätige Verhalten untersuchten. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum in der frühen Adoleszenz und der Beteiligung an Gewalttaten in der späten Adoleszenz (korrigierte Regressionskoeffizienten 0,007 für Männer, 0,004 für Frauen, beides p <0,01) konnte in der nationalen „Adolescent Health“ Studie aus den USA bei beiden Geschlechtern gefunden werden, wobei der Regressionskoeffizient bei Männern höher war (Dornbusch et al. 1999). Die Untersuchung einer Geburtskohorte aus Philadelphia mit 380 Personen (Kandel et al. 1992; Friedman et al. 2001) zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen der berichteten Konsumhäufigkeit von Cannabis mit 24 Jahren und der Anzahl an gewalttätigen Verhaltensverstößen mit 26 Jahren, wobei der Zusammenhang bei Männern stärker war (korrigierter Regressionskoeffizient 0,29; p <0,001) als bei Frauen (0,15; p <0,05).

Altersspezifische Effekte

Studien zum Bildungserfolg im Zusammenhang mit Cannabis- und Drogenkonsum untersuchten Konsumparameter ausschließlich bei Jugendlichen. Wie bereits oben dargestellt, wurden die stärksten Beeinträchtigungen im Bildungserfolg (Schulabbruch, geringere akademische Ausbildung) bei frühem (<15 Jahre) Beginn und häufigerem Cannabiskonsum gefunden. Die Analysen zum Einstiegsalter in den Cannabiskonsum stellten bei denjenigen, die vor dem 15. Lebensjahr mit dem regelmäßigen Konsum begannen, ein 2,9- bis 5,6-fach erhöhtes Schulabbruchrisiko fest (Fergusson et al. 1996; Lynskey et al. 2003; Horwood et al. 2010), bei einem Konsumbeginn zwischen 15 und 18 Jahren (je nach Altersspanne) ein 1,1- bis 2,3-fach erhöhtes Schulabbruchrisiko (Bray et al. 2000; Lynskey et al. 2003; Horwood et al. 2010).

Eine sukzessive Abnahme der Schulabbruchquote mit zunehmendem Einstiegsalter in den Cannabiskonsum kann durch die unterschiedlichen Alters(spannen)angaben der Einzelstudien bisher nur vermutet, aber nicht ausreichend belegt werden (bisher nur bei Horwood et al. 2010 gezeigt). Zudem konnte in 6 von 7 Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen häufigerem Cannabiskonsum und höheren Schulabbruchquoten (Ensminger et al. 1996; Fergusson et al. 2003a; Green und Ensminger 2006; Roebuck et al. 2004), mehr schulischen Fehlzeiten (Roebuck et al. 2004) und niedrigeren Quoten für das Erreichen eines Universitätsabschlusses (Horwood et al. 2010) festgestellt werden. Die stärkste Konsumentengruppe, die mit 15 Jahren wöchentlich Cannabis konsumierte (Lynskey et al. 2003) oder mit 16 Jahren mehr als 100 Cannabisexpositionen (Fergusson et al. 2003a) hatte, wies ein 5,6- bzw. 3,7-fach erhöhtes Schulabbruchrisiko auf.

Eine signifikante lineare Zunahme im Bildungserfolg mit späterem Konsumbeginn von Cannabis zeigte sich in der Analyse von Horwood et al. (2010) über alle 3 untersuchten Bildungsvariablen (Schulabbruch, Beginn eines Studiums, akademischer Studienabschluss) hinweg. Verglichen mit Personen, die vor ihrem 15. Lebensjahr regelmäßig Cannabis konsumierten, war der durchschnittliche Bildungserfolg 1,4–1,7× größer, wenn der Cannabiskonsum erst zwischen 15 und 17 Jahren begann, und 1,9–2,9× größer bei einem noch späteren Beginn des Cannabiskonsums.

Auch wenn alle Daten in die gleiche Richtung weisen, ist es schwer, die tatsächliche Höhe des Effektes von jugendlichem Cannabiskonsum auf den Bildungserfolg festzustellen, da u. a. die berichteten Effekte zwischen den Studien schwanken und die Altersangaben (Alterspannen) und Konsumparameter heterogen erfasst wurden.

Weitere psychosoziale Auffälligkeiten im Zusammenhang mit jugendlichem Cannabiskonsum wurden berichtet, wobei meistens von „(frühem) adoleszentem" Cannabiskonsum gesprochen wurde, ohne den Alterszeitraum genauer zu definieren. Mehrere prospektive Längsschnittstudien fanden bei jugendlichen Cannabiskonsumenten konsistent erhöhte Konsumrisiken für weitere Substanzen (mehrheitlich wurde illegaler Drogenkonsum erfasst) (Brook et al. 1999a; Stenbacka et al. 1992; Kandel 1975) sowie deutlich höhere Raten an Polysubstanzkonsum (Fergusson und Horwood 2000).

Inkonsistente und teilweise nur schwache Zusammenhänge konnten zwischen frühem Beginn (<15. Lebensjahr) sowie häufigem Cannabiskonsum in der frühen Adoleszenz und dem vermehrten Auftreten von affektiven und psychotischen Symptomen und Störungen festgestellt werden (Fergusson et al. 2002; Fergusson et al. 1996; Patton et al. 2002; Brook et al. 1998; Arseneault et al. 2002) mit korrigierten ORs zwischen 1,1 und 5,6. Ähnliche Befunde gibt es auch für den Cannabiskonsum in der späteren Adoleszenz (Fergusson und Horwood 1997; McGee et al. 2000; Andréasson et al. 1987; Fergusson et al. 2003b), wobei hier auch Angaben zum Lebenszeitkonsum oder zur Cannabisabhängigkeit untersucht wurden, die keine Rückschlüsse auf den Konsumbeginn erlauben. Sowohl früher jugendlicher (Fergusson et al. 2002; Brook et al. 1999a; Dornbusch et al. 1999; White et al. 1999) als auch späterer Cannabiskonsum (mit 21–24 Jahren) (Friedman et al. 2001; Friedman et al. 1996; Arseneault et al. 2000) konnten mit höheren Raten an Problemverhalten und Straftaten assoziiert werden, wobei die Stärke des Zusammenhangs sehr stark zwischen den Studien und in Abhängigkeit von der Kontrolle konfundierender Variablen variierte.

Zwei Studien berichteten einen signifikanten, die neuseeländische CHDS sogar einen linearen Zusammenhang zwischen häufigem adoleszentem Cannabiskonsum (im Alter von 14–21 Jahren) und höherer Arbeitslosigkeit ($p < 0{,}01$ bzw. korrigierte OR = 1,74; 95% KI: 1,01–2,96) (Brook et al. 1999b; Fergusson und Boden 2008). Des Weiteren fand sich eine signifikante, lineare Assoziation mit häufigerer Abhängigkeit von Sozialhilfe ($p < 0{,}001$) und geringerem Einkommen ($p < 0{,}01$) mit 25 Jahren, selbst nach der statistischen Kontrolle multipler Kovariaten (Fergusson und Boden 2008). Die US-amerikanische „National Longitudinal Study of Youth" konnte aber keinen Zusammenhang zwischen adoleszentem Cannabiskonsum und dem Einkommen im jungen Erwachsenenalter feststel-

len (Kaestner 1994). Darüber hinaus wurde häufiger adoleszenter Cannabiskonsum in Zusammenhang mit ledigem Familienstand (korrigierte OR = 2,41; 95% KI: 1,57–3,75) (Brook et al. 1999b), geringer Zufriedenheit in der Partnerschaft ($p < 0{,}05$) und niedrigerer Lebenszufriedenheit ($p < 0{,}01$) gebracht (Fergusson und Boden 2008).

Die hier dargestellten Studienergebnisse sind zumeist Einzelbefunde, die noch nicht repliziert oder ergänzt wurden und somit keine evidenzbasierte Aussage zu altersspezifischen Unterschieden im Bereich der cannabisassoziierten psychosozialen Effekte zulassen.

3.3.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur vorherigen Cannabis-Expertise

Im Vergleich zur vorangegangenen Cannabisexpertise von Petersen und Thomasius (2007) wurde hier eine etwas andere Struktur verwendet. In ihrem Kapitel „Psychosoziale Auswirkungen" untersuchten die Autoren 9 Einzelstudien zum Thema Motivation, Schulabschluss und beruflichem Erfolg: darunter 6 Langzeitstudien, sowie 4 weitere Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien und Fallberichte. Die Interpretation der damaligen Evidenz führte ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass jugendlicher Cannabiskonsum die Wahrscheinlichkeit für einen Schulabbruch erhöht. Die Risikoerhöhung wurde damals als geringfügig eingestuft, wenn der Konsum unabhängig von Intensität und Regelmäßigkeit untersucht wurde.

Unsere Daten zeigen dagegen eine Risikoerhöhung von Faktor 1,1 bis Faktor 5,6 – in Abhängigkeit vom Einstiegsalter. Zusätzlich wurde in der vorherigen Expertise kein Effekt von chronischem Cannabiskonsum auf Motivation und Lebenszufriedenheit berichtet – allerdings bezog sich dieser Befund lediglich auf eine Fall-Kontroll-Studie. Unsere systematische Literaturrecherche erbrachte nur einen sehr begrenzten Forschungszuwachs innerhalb der letzten 10 Jahre im Bereich der psychosozialen Korrelate von Cannabiskonsum. Von 3 systematischen Untersuchungen untersuchten 2 ausschließlich den Bildungserfolg im Zusammenhang mit jugendlichem Cannabiskonsum, eine Arbeit untersuchte mehrere psychosoziale Auswirkungen bei Cannabiskonsumenten. Es gab weder Studien, die die Motivation noch noch solche, die Lebenszufriedenheit im Zusammenhang mit (chronischem) Cannabiskonsum untersuchten, sodass hier kein weiterer Wissenszuwachs seit der letzten Cannabisexpertise festzustellen war.

3.3.7 Hauptbefunde im Überblick

- Früher Beginn (<15. Lebensjahr) und häufiger Cannabiskonsum in der frühen Adoleszenz sind mit geringerem Bildungserfolg assoziiert.
- Beeinträchtigungen im Bildungserfolg scheinen linear negativ mit dem Alter des regelmäßigen Konsumbeginns zusammenzuhängen.
- Geringerer Bildungserfolg betraf höhere Schulabbruchraten, geringere Beteiligung an universitärer Ausbildung und weniger akademische Abschlüsse (Konfidenz in die Evidenz aufgrund konsistenter und qualitativ hochwertiger Longitudinaldaten hoch).
- Inkonsistente und zu wenige empirische Daten liegen bezüglich cannabisassoziierter Auffälligkeiten im Sozialverhalten, der Delinquenz sowie der familiären, beruflichen und wirtschaftlichen Entwicklung vor (niedrige Konfidenz in die Evidenz).

Evidenzlage

- 3 systematische Reviews, davon 2 zum schulischen Bildungserfolg und eines zu psychosozialen Folgen, von hoher bis akzeptabler Studienqualität mit insgesamt 70 Einzelstudien (hauptsächlich populationsbasierte, prospektive Longitudinalstudien, seltener Fall-Kontroll-Studien) und >100.000 untersuchten Personen.

3.4 Fahrsicherheit und Verkehrsverhalten

Chris Maria Friemel, Eva Hoch, Liane Paul, Miriam Schneider

3.4.1 Einleitung

In diesem Kapitel werden die Auswirkungen von Cannabiskonsum auf die Fahrsicherheit, Fahreignung und das Unfallrisiko untersucht.

Zur begrifflichen Klärung ist es wichtig, zu unterscheiden zwischen

- Fahreignung/Fahrtauglichkeit und der
- Fahrsicherheit/Fahrtüchtigkeit.

Ersteres bezieht sich auf die grundsätzliche körperliche, geistige und charakterliche Eignung zur Teilnahme am Straßenverkehr. Bei Zweifeln an der Fahreignung kann von der jeweiligen Führerscheinstelle ein fachärztliches Gutachten, eine medizinisch-psychologische Untersuchung (MPU) oder ein technisches Gutachten angefordert werden, was bei negativer Bewertung zum (meist irreversiblen) Führerscheinentzug führt.

Die Fahrsicherheit hingegen ist die situative Fähigkeit, sicher am Straßenverkehr teilzunehmen. Bei Fahruntüchtigkeit, z. B. durch den Konsum von Alkohol, berauschenden Mitteln oder durch Übermüdung, ist die Fähigkeit zur sicheren Verkehrsteilnahme eingeschränkt oder nicht mehr gegeben, und die Teilnahme am Straßenverkehr trotz Fahruntüchtigkeit und Fahreignung kann nach dem deutschen Strafgesetzbuch §§ 315, 316 mit Geld- oder Freiheitsstrafen geahndet werden.

Das Autofahren unter akuter Cannabisexposition ist verboten, da die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt ist. Der regelmäßige, missbräuchliche Konsum von Cannabis schließt die Fahreignung aus. Allerdings gibt es bisher noch keine klaren Regelungen zur Einschätzung der Fahrtüchtigkeit bei dem medikamentösen Einsatz von Cannabis oder Cannabinoiden.

Weltweiten epidemiologischen Untersuchungen zufolge ist Cannabis, nach Alkohol, die zweithäufigste psychoaktive Substanz, die bei Autofahrern laboranalytisch detektiert wurde (Baldock 2007). Im DRUID-Projekt wurden 2009 und 2010 rund 50.000 Verkehrsteilnehmer in 13 Ländern auf Alkohol und 22 verschiedene Drogen hin untersucht. Die durchschnittliche Prävalenzrate von Cannabis in der gesamten Fahrerpopulation lag in Europa demnach bei 1,32% und war nur für Alkohol (3,5%) höher (EMCDDA 2014). Höhere Prävalenzraten für Alkohol und Drogen wurden bei Verkehrskontrollen an Wochenendnächten (10–12%), bei auffälligem Fahrverhalten (50–90%) sowie bei Unfallbeteiligung (26–57%) festgestellt (EMCDDA 2014). Die gestiegenen Prävalenzraten legen nahe, dass das Fahren unter dem Einfluss von Cannabis ein zunehmendes Problem der öffentlichen Gesundheit ist und valide Untersuchungsergebnisse zu den Auswirkungen von Cannabis auf die Fahrsicherheit und das Unfallrisiko erforderlich sind.

Die Schwierigkeit, einen direkten und kausalen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und einem erhöhten Unfallrisiko darzustellen, liegt in den methodischen Unzulänglichkeiten der verwendeten Paradigmen. Einen Großteil der Datenlage bilden epidemiologische Studien zu Verkehrsunfällen, die zwar die reale Unfallbeteiligung abbilden, aber meistens keinen Rückschluss auf den singulären oder akuten Effekt von Cannabis erlauben, sei es durch mangelnden laboranalytischen Nachweis und Konzentrationsbestimmung von THC und THC-Metaboliten im Blutserum/-plasma in zeitlich engem Zusammenhang zum Unfall, fehlenden (zeitlichen) Angaben zum vorhergehenden Cannabiskonsum oder dem Vorliegen von Polysubstanzkonsum mit Cannabisbeteiligung (Elvik 2013).

Experimentelle Untersuchungen, in denen eine Cannabisexposition unter kontrollierten Bedingungen stattfindet und deren Effekte bei Fahrsimulationen oder unter realen Fahrsituationen erfasst werden, bieten den Vorteil, dass ein direkter und zeitlicher Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Fahrsicherheit festgestellt werden kann. Sie haben jedoch den Nachteil, dass die artifiziellen Testbedingungen einen Einfluss auf die Performanz haben und somit ein Rückschluss auf das reale Fahrverhalten und Unfallrisiko erschwert ist (Baldock 2007; EMCDDA 2014). Während experi-

mentelle Studien zumeist konsistente Beeinträchtigungen von fahrrelevanten psychomotorischen Fähigkeiten bei höherer Cannabisexposition finden (wenn auch nur selten eine Korrelation zu Plasmakonzentrationen untersucht wird), ist die Datenlage zu Cannabiskonsum und Unfallrisiko eher inkonsistent. Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien und sogenannte Schuldhaftigkeitsstudien („culpability studies", die die Unfallschuld durch Einbeziehen des Zustands aller beteiligten Fahrer sowie weiterer Faktoren wie Straßenbeschaffenheit erfassen und daher Rückschlüsse zur Rolle des Cannabiskonsums bei der Unfallverursachung zulassen), fanden zwar überwiegend ein erhöhtes Unfallrisiko nach Cannabiskonsum, aber ebenso wurden verringerte Unfallraten oder kein Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Unfallrisiko (Asbridge et al. 2012) festgestellt.

Systematische Übersichtsarbeiten, die die Ergebnisse von Einzelstudien zum Einfluss von Cannabis auf die Fahrsicherheit und das Unfallrisiko zusammenfassen und metaanalytisch untersuchen, ermöglichen im Vergleich zu Einzelstudien eine genauere Abschätzung des Effekts unter Berücksichtigung möglicher Störvariablen. In diesem Zusammenhang stellt der Polysubstanzkonsum einen besonders kritischen Aspekt dar. Daten aus Frankreich, den USA und der Schweiz legen nahe, dass 20–40% der Unfallfahrer, die positiv auf Cannabis getestet wurden, nachweislich auch Alkohol konsumiert hatten (Hartman und Huestis 2013; Laumon et al. 2005; Senna et al. 2010; Walsh et al. 2005; Walsh et al. 2004). Diese Untergruppe an Mehrfachkonsumenten scheint ein besonders hohes Unfallrisiko zu tragen.

So zeigte sich in einer australischen Studie (Drummer et al. 2004), dass Fahrer mit positivem THC-Nachweis im Blut 2,7× häufiger schuldhafte Unfallverursacher waren im Vergleich zu Fahrern mit negativem THC- und Alkoholbefund, jene mit höheren THC-Konzentrationen von >5 ng/ml sogar 6,6× häufiger. Fahrer mit erhöhtem Blutalkohol (≥0,5‰) und gleichzeitigem THC-Nachweis hatten im Vergleich zu Fahrern mit ausschließlich erhöhten Blutalkoholwerten (≥0,5‰) ein 2,9-fach erhöhtes Risiko, schuldhaft in einen Verkehrsunfall involviert zu sein. Die Studie untersuchte Blutproben von tödlich verunglückten Verkehrsunfallopfern und verwendete routinierte Drogenscreenings für verschiedene Arznei- und Suchtstoffe. Ob allerdings die Messwerte aus Vollblut- oder Serumproben gewonnen wurden, bleibt unklar.

Durch den deutlichen Interaktionseffekt von Cannabis und Alkohol auf die Fahrsicherheit ist die Kontrolle von gleichzeitigem Alkoholkonsum essenziell für die Einschätzung der Cannabiswirkung auf die Fahrleistung und das Unfallrisiko. Dies gilt auch für alle anderen zentral wirksamen Substanzen, da für diese zusammen mit THC zumindest additive Leistungseinschränkungen zu erwarten sind. Ein möglichst umfangreiches Substanzscreening ist Voraussetzung für die Beurteilbarkeit eines möglichen Einflusses durch andere zentralwirksame Substanzen auf die Fahrsicherheit und insbesondere auch für den Ausschluss eines Einflusses in der Kontrollgruppe. Im Folgenden werden die Ergebnisse aktueller Metaanalysen dargestellt, die das Verkehrsunfallrisiko unter dem Einfluss von Cannabis untersuchten.

3.4.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 3.4.4.)

Frage 3.6

? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und einem erhöhten Unfallrisiko sowie Einschränkungen der Fahrsicherheit im Straßenverkehr?

3.4.3 Evidenz

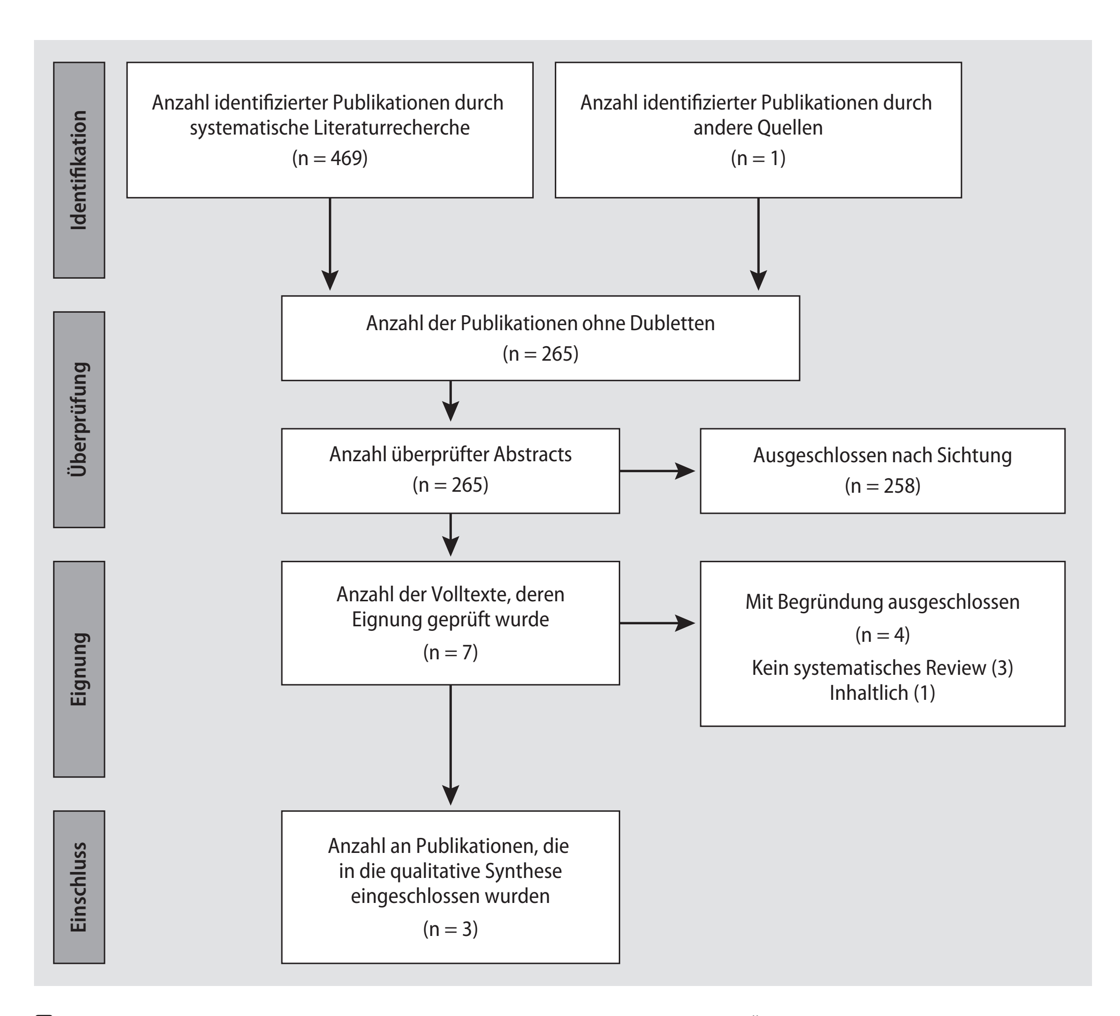
Hintergrund der Evidenz

Die globale Literaturrecherche ergab 6 Übersichtsarbeiten zum Thema Fahrsicherheit und Unfallrisiko im Zusammenhang mit Cannabis, von denen 3 keine systematischen Reviews waren und eine (Girotto et al. 2014) inhaltlich ausgeschlossen wurde. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit (Li et al. 2012) wurde zudem in der Zusatzrecherche zu den somatischen Folgen von Cannabiskonsum (► Abschn. 3.2) gefunden und mit aufgenom-

men. Somit gab es insgesamt 3 systematische Reviews zum Thema Unfallrisiko im Zusammenhang mit Cannabis, die gleichzeitig Metaanalysen über 9–27 Einzelstudien waren (◘ Abb. 3.6). Die jüngste Metaanalyse von Elvik (2013) über 27 Einzelstudien beinhaltete nahezu alle Studien, die den Metaanalysen von Li et al. (2012) und Asbridge et al. (2012) zugrunde lagen, wobei sich die Einzelstudien in den beiden zuletzt genannten Metaanalysen bis auf 2 Studien unterschieden.

Es gab keine systematische Übersichtsarbeit in unserem Suchzeitraum (2005–2016), die die Ergebnisse von experimentellen Studien zu den Auswirkungen von Cannabis auf das direkte Fahrverhalten untersuchten. Eine Übersichtsarbeit, die allerdings nicht die Qualitätskriterien eines systematischen Reviews erfüllte, hat die bisherigen experimentellen Studien zum Fahrverhalten unter Cannabiseinfluss solide aufgearbeitet (Hartman und Huestis 2013). Zu rein informativen Zwecken werden diese Ergebnisse hier mit aufgeführt, ohne dabei in der Beantwortung der klinischen Frage berücksichtigt zu werden.

Evidenzgrundlage dieses Kapitels bilden Metaanalysen über Fall-Kontroll-Studien, epidemiologische Erhebungen, Kohorten- und Schuldhaftigkeitsstudien. Entsprechend den inkludierten Studiendesigns wird die Evidenz der 3 Arbeiten nach



◘ **Abb. 3.6** PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Fahrsicherheit"

OCEBM (2011) mit Grad 3 und somit als gut bis moderat eingestuft. Inhaltlich genügten die 3 Reviews zur Beantwortung der klinischen Frage, weshalb keine zusätzliche Ergänzungsrecherche vorgenommen werden musste.

Die Konsistenz der Befunde ist mäßig bis hoch. Allerdings hatte das Ausmaß der statistischen Kontrolle von potenziellen Moderatorvariablen einen starken Einfluss auf die Studienergebnisse und somit auch auf die Heterogenität der gesamten Datenlage. Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN 50-Checkliste (SIGN 2015) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden ((dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Nachfolgend werden die Studienergebnisse dargestellt, in welchen die Folgen von Cannabiskonsum auf das Unfallrisiko untersucht wurden. In einem weiteren Abschnitt wird zudem ein Überblick über den Einfluss von Cannabis auf das Verkehrsverhalten gegeben, auch wenn dieser Aspekt aufgrund fehlender systematischer Arbeiten nicht evaluiert werden konnte (◘ Tab. 3.11).

◘ **Tab. 3.11** Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zum Thema „Cannabis und Fahrsicherheit" (geordnet nach Evidenzgrad)

Fahrsicherheit					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Elvik (2013)	MA	n* = 27 n** = ?	Methodisch sehr gute und datenstärkste MA zur Beurteilung des Unfallrisikos von Verkehrs-unfällen mit oder ohne Todesfolge und reinen Sachschäden nach Drogenkonsum. Fall-Kontroll-Studien, epidemiologische und Kohortenstudien.	Moderate Studienqualität und hohe Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Keine Angabe der Fallzahlen	3
Asbridge et al. (2012)	MA	n* = 9 n** = 49.411	Methodisch sehr gute MA zur Beurteilung des generellen Unfallrisikos nach Cannabiskonsum mit weiterführenden Spezifikations-analysen; Beobachtungsstudien im Fall-Kontroll- oder „Culpability"-Design	Geringe Anzahl an inkludierten Studien mit heterogenen Einzelbefunden.	3
Li et al. (2012)	MA	n* = 9 n** = 94.019	Methodisch gute MA zur Beurteilung des generellen Unfallrisikos nach Cannabiskonsum mit weiterführenden Spezifikationsanalysen. Fall-Kontroll-Studien, epidemiologische und Kohortenstudien.	Geringe Anzahl an inkludierten Studien mit heterogenen Einzelbefunden. Verwendung von unkorrigierten Einzelbefunden.	3

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; MA = Metaanalyse

Unfallrisiko unter dem Einfluss von Cannabis

Elvik (2013)

Die Metaanalyse von Elvik (2013), deren methodische Qualität nach SIGN als hoch eingestuft wurde („++“) (SIGN 2015), beinhaltete 27 Studien aus Europa, Kanada, den USA, Australien, Neuseeland und Thailand, die den Einfluss von Cannabis auf das Unfallrisiko mittels Fall-Kontroll-Studien (10), Schuldhaftigkeitsstudien (9), epidemiologischen Erhebungen (7) oder Kohortenstudien (1) untersuchten. Die Studienqualität wurde anhand von 4 Kriterien ermittelt und entsprechend in einen Qualitätswert zwischen 0 und 1 umgerechnet:

- Messmethode der Drogenexposition,
- Unterscheidung der Unfallschwere,
- Kontrolle von konfundierenden Variablen und
- Feststellung eines Dosis-Wirkungs-Effektes.

Alle Studien wiesen eine niedrige bis moderate Studienqualität auf, was hauptsächlich auf eine unzureichende Kontrolle von potenziell konfundierenden Variablen zurückzuführen ist. Für die metaanalytische Berechnung wurde der Schweregrad des Unfalls berücksichtigt, und die Odds Ratios (ORs) wurden separat für Verkehrsunfälle mit Todesfolge, mit Verletzung und ausschließlich mit Sachschaden berechnet.

Es zeigte sich, dass der Konsum von Cannabis zu einem moderaten Anstieg des Unfallrisikos um 25–50% über alle Schweregrade hinweg führt. Das relative Risiko, durch Cannabiskonsum in einen tödlichen Unfall verwickelt zu sein, wurde auf Grundlage von 10 Datenpunkten auf OR 1,31 geschätzt, was bei einem Konfidenzintervall (95% KI) von 0,91–1,88 aber nicht signifikant erhöht war.

Ähnliches ergab die Analyse zu Verkehrsunfällen mit Verletzten. Hier lag die geschätzte OR bei 1,26 (95% KI: 0,99–1,6) unter Berücksichtigung von 15 Datenpunkten. Ein signifikant höheres Unfallrisiko nach Cannabiskonsum wurde hingegen für Verkehrsunfälle mit Sachschaden gefunden. Aus 17 Datenpunkten wurde eine OR von 1,48 (95% KI: 1,28–1,72) ermittelt, die auch nach einer Korrektur des Publikationsbias auf dem 5%-Niveau signifikant blieb (OR = 1,26; 95% KI: 1,1–1,44). Das geschätzte Risiko, durch Cannabiskonsum in einen Verkehrsunfall mit schweren Verletzungen beteiligt zu sein, unterschied sich nicht wesentlich zwischen Studien, die den Cannabiskonsum anhand von Selbstauskunft erfassten (OR = 1,31; 95% KI: 0,8–2,15), und denen, die laboranalytische Werte nutzten (OR = 1,16; 95% KI: 0,79–1,71).

Allerdings hatte die Studienqualität (Beschreibung s. oben) einen deutlichen Einfluss auf das ermittelte OR. Bei allen 3 Schweregraden der Verkehrsunfälle lag das geschätzte Unfallrisiko bei qualitativ besseren Studien mit einem Index von 0,8 deutlich höher als bei qualitativ schlechteren Studien mit einem Qualitätsindex von 0,2. Zum Vergleich betrug das geschätzte OR für tödliche Verkehrsunfälle/(Sachschäden) bei schlechteren Studien 2,26 (1,46), bei besseren Studien hingegen 7,03 (12,08). Zur Beurteilung dieses deutlichen Unterschieds wäre allerdings wichtig zu wissen, welche und wie viele Studien zur Schätzung der jeweiligen qualitätsbedingten OR herangezogen wurden, was leider nicht berichtet wurde. Ebenso fehlen die Angaben zur Gesamtanzahl an cannabisassoziierten Unfallfahrern und deren Kontrollen.

Asbridge et al. (2012)

In der Metaanalyse von Asbridge et al. (2012), deren methodische Qualität nach SIGN (2015) als hoch eingestuft wurde („++“), wurden 4 Studien zu Verkehrsunfällen mit Verletzungen und 5 Studien mit Todesfolge im Zusammenhang mit akutem Cannabiskonsum untersucht. Die Studienqualität der analysierten Einzelarbeiten wurde in dieser Metaanalyse anhand der Newcastle-Ottawa-Skala (Peterson et al. 2011) eingeschätzt und erbrachte bei 4 Studien eine hohe Qualität und bei 5 Studien eine mäßige Qualität. 7 der 9 inkludierten Studien fanden ein erhöhtes Unfallrisiko, wenn der Fahrer einige Stunden vor Fahrtantritt Cannabis konsumierte. 2 Schuldhaftigkeitsstudien zu Verkehrsunfällen mit Todesfolge aus Frankreich (Laumon et al. 2005) und den USA (Terhune et al. 1992) fanden allerdings ein verringertes Unfallrisiko nach Cannabiskonsum.

Die metaanalytische Berechnung der qualitätsgewichteten 9 Einzelstudien ergab eine OR von

1,92 (95% KI: 1,35–2,73), womit sich das Unfallrisiko nach Cannabiskonsum nahezu verdoppelte und signifikant erhöht war. Trotz einer signifikanten Heterogenität der Einzelergebnisse wurde aufgrund der geringen Studienanzahl keine Korrektur durchgeführt.

Die sekundären Analysen zeigten, dass das Unfallrisiko bei beiden Unfallformen erhöht ist, aber statistisch nur das Risiko für Unfälle mit Todesfolge bei vorherigem Cannabiskonsum signifikant höher ist (OR = 2,1; 95% KI: 1,31–3,36), nicht aber für Verkehrsunfälle ohne Todesfolge (OR = 1,74; 95% KI: 0,88–3,46).

Ähnlich wie bei der Metaanalyse von Elvik (2013) (s. oben) wurde auch hier ein Einfluss der Studienqualität auf die Höhe des Unfallrisikos gefunden, wobei Studien mittlerer Qualität mit einer OR von 1,78 das Unfallrisiko nach Cannabiskonsum niedriger einschätzten als qualitativ hochwertigere Studien (OR = 2,21). Darüber hinaus berichteten Asbridge et al. (2012), dass in Abhängigkeit des Studienparadigmas die Risikoeinschätzung variierte. Obwohl sowohl Fall-Kontroll-Studien als auch Schuldhaftigkeitsstudien signifikant erhöhte Unfallraten nach dem Cannabiskonsum berichteten, fiel dennoch die Schätzung bei Fall-Kontroll-Studien höher aus (OR = 2,79; 95% KI: 1,23–6,33) als bei Studien mit einem Schuldhaftigkeitsdesign (OR = 1,65; 95% KI: 1,31–3,36).

Asbridge et al. (2012) berichten zudem einen weiteren Befund aus 4 Studien, die zusätzlich den Effekt von Cannabis in Verbindung mit Alkohol auf das Unfallrisiko untersuchten (Laumon et al. 2005; Mura et al. 2003; Longo et al. 2000; Drummer 1995). Das geschätzte Unfallrisiko zeigte sich in allen 4 Studien konsistent höher, wenn Cannabis in Verbindung mit Alkohol konsumiert wurde, im Vergleich zu alleinigem Cannabiskonsum.

Li et al. (2012)

Die dritte Metaanalyse von Li et al. (2012), deren methodische Qualität nach SIGN (2015) als akzeptabel eingestuft wurde („+“), beinhaltete 9 Studien, von denen 6 ausschließlich Verkehrsunfälle ohne Todesfolge untersuchten, eine Studie nur Verkehrsunfälle mit Todesfolge und 2 weitere Studien beide Unfalltypen einschlossen. Es wurden sowohl Fall-Kontroll-Studien, Querschnittserhebungen als auch Kohortenstudien eingeschlossen.

Bis auf eine Studie aus Thailand (Woratanarat et al. 2009) berichteten 8 von 9 untersuchten Studien ein signifikant gestiegenes Unfallrisiko bei vorhergehendem Cannabiskonsum. Die metaanalytische Berechnung der gewichteten Einzelstudienergebnisse schätzte die OR auf 2,66 (95% KI: 2,07–3,41), womit sich das Unfallrisiko nach Cannabiskonsum mehr als verdoppelte und signifikant erhöht war. Trotz einer signifikanten Heterogenität der Einzelergebnisse wurde aufgrund der geringen Studienanzahl keine Korrektur durchgeführt. 5 von 9 Studien kontrollierten bei der Berechnung des Unfallrisikos in Verbindung mit Cannabis für konfundierende Variablen einschließlich des Konsums von Alkohol, was zu niedrigeren adjustierten ORs führte, die, mit einer Ausnahme (Blows et al. 2005), dennoch signifikant blieben.

Sekundären Analysen der Metaanalyse von Li et al. (2012) zufolge hatten Studiencharakteristiken wie Studiendesign, Art der Drogenmessung (Selbstbericht vs. Blut- oder Urinanalytik) oder Alter der Studienteilnehmer einen Einfluss auf das geschätzte Unfallrisiko. Von 3 inkludierten Studientypen schätzten die 2 Querschnittserhebungen das Unfallrisiko nach Cannabiskonsum am höchsten ein (OR = 3,61), gefolgt von den 5 Fall-Kontroll-Studien (OR = 2,63) und den 2 Kohortenstudien (OR = 2,04). Die Autoren diskutierten in diesem Zusammenhang keine alternativen Erklärungen, wobei es durchaus möglich sein könnte, dass allein die Kriterienwahl der Cannabisexposition die niedriger geschätzten ORs in Kohortenstudien erklärt. Während die Surveys und Fall-Kontroll-Studien eine Cannabisexposition entweder laboranalytisch nachwiesen oder durch Eigenangaben auf 1–3 Stunden vor Fahrtbeginn eingrenzten und definierten, war das Kriterium der Cannabisexposition in den beiden Kohortenstudien eine Eigenangabe des derzeitigen Marihuanakonsums oder dem im letzten Jahr, der nicht unmittelbar im Zusammenhang mit einem Verkehrsunfall stehen musste. Ähnlich wie bei Elvik (2013) fiel die Schätzung des Unfallrisikos nach Cannabiskonsum in Studien mit Selbstauskünften zum Konsum höher aus (OR = 2,93) als in Studien, die den Cannabiskonsum laboranalytisch nachwiesen (OR = 2,26).

Ein weiterer interessanter Befund der sekundären Analysen war, dass Studien mit jüngeren Teilnehmern ein höheres Unfallrisiko nach Cannabiskonsum in der Altersklasse bis 25 Jahre (OR = 3,03; 95% KI: 1,83–5,01) feststellten im Vergleich zu den Studien über alle Altersklassen (OR = 2,5; 95% KI: 1,81–3,46). Zur Feststellung eines Dosis-Wirkungs-Effektes bei Cannabiskonsum und Unfallhäufigkeit liegen oftmals zu wenige oder qualitativ unzureichende Daten vor. Li et al. (2012) berichten von 2 Studien, in denen ein positiver Zusammenhang festgestellt wurde.

Einen progressiven Anstieg im Unfallrisiko beobachteten Brault et al. (2004) im Zusammenhang mit höheren Konzentrationen des THC-Metaboliten 11-nor-9-Carboxy-THC (THC-COOH) im Urin. Das geschätzte Unfallrisiko lag bei niedrigen THC-COOH Konzentrationen bei OR 1,1 (: 0,5–2–6), bei mittleren Konzentrationen bei OR 1,8 (: 1,0–3,5) und bei hohen THC-COOH Konzentrationen bei OR 3,3 (: 1,9–5,9). In einer Kohortenstudie von Adoleszenten und jungen Erwachsenen fand sich ein signifikanter Anstieg im Unfallrisiko im Zusammenhang mit einer höheren Konsumhäufigkeit von Cannabis im letzten Jahr (Fergusson und Horwood 2001).

THC-Bestimmung

- Trotz der gefundenen korrelativen Zusammenhänge muss hier allerdings kritisch angemerkt werden, dass nur die Bestimmung der Blutplasma- oder Serumkonzentration des Wirkstoffes THC der einzige derzeit peripher messbare Parameter ist, der einigermaßen verlässlich mit der THC-Konzentration im Gehirn korreliert und somit eine Aussage über einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang erlauben würde. Dass eine Wirkabschätzung nur über Blut- (-plasma/-serum)-Konzentrationen möglich ist, ist eine wissenschaftliche Grundlage, die nicht nur für THC, sondern für alle Wirkstoffe gilt und die Grundlage der gutachterlichen Praxis darstellt.
- Der Nachweis des nicht psychoaktiven THC-Metaboliten THC-COOH ist insbesondere im Urin über einen längeren Zeitraum von Tagen bis Wochen (je nach Konsumhäufigkeit) möglich und steht nicht in direktem Zusammenhang mit einer akuten Intoxikation (Musshoff und Madea 2006).

Aus den hier vorliegenden Daten ist lediglich ein indirekter Schluss möglich, der einen wahrscheinlich häufigeren Cannabiskonsum mit einem höheren Verkehrsunfallrisiko in Verbindung bringt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in allen 3 Metaanalysen ein Konsens darin bestand, dass der Konsum von Cannabis mit einem erhöhten Unfallrisiko einhergeht und somit Einzelbefunde, die keinen Zusammenhang oder ein verringertes Unfallrisiko nach dem Cannabiskonsum beobachteten, nicht von der aktuellen Gesamtdatenlage gestützt werden.

Unterschiede gibt es allerdings hinsichtlich der Höhe des geschätzten Unfallrisikos und der Schwere der Verkehrsunfälle (mit/ohne Todesfolge, reine Sachschäden), bei denen Cannabiskonsumenten besonders häufig involviert sind. Die Schätzung des Risikos, nach dem Konsum von Cannabis in einen Verkehrsunfall mit oder ohne Todesfolge verwickelt zu sein, reicht von OR 1,26–2,66, was übersetzt einem Anstieg um moderate 25% bis zu mehr als einer Verdopplung des Unfallrisikos entspricht. Einen signifikanten Anstieg des Unfallrisikos nach Cannabiskonsum sieht eine Arbeit nur bei Unfällen mit Sachschaden (OR = 1,48) (Elvik 2013), eine andere Arbeit nur bei Unfällen mit Todesfolge (OR = 2,1) (Asbridge et al. 2012). In 2 Metaanalysen wurde beobachtet, dass das geschätzte Unfallrisiko in Verbindung mit Cannabis höher ausfiel, wenn die Einzelstudien eine höhere methodische Qualität (Kriterien der Studienqualität s. oben) aufwiesen.

In 4 Einzelstudien konnte konsistent festgestellt werden, dass im Vergleich zu reinem Cannabiskonsum das Unfallrisiko nochmals deutlich ansteigt, wenn Cannabis in Verbindung mit Alkohol vor

Fahrtantritt konsumiert wurde. Ebenso wurde das Unfallrisiko nach Cannabiskonsum bei Fahrern, die jünger als 25 Jahre waren, höher eingeschätzt als für alle Altersgruppen (OR = 3,03 vs. 2,5).

Ein Dosis-Wirkungs-Effekt wurde nicht metaanalytisch untersucht, aber die Ergebnisse aus 2 Einzelstudien zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen THC-Metaboliten-Konzentration im Urin oder selbstberichteter Konsumhäufigkeit von Cannabis und einem erhöhten Unfallrisiko.

Fahrverhalten unter dem Einfluss von Cannabis

Wie eingangs erwähnt, wird hier zu informativen Zwecken ein kurzer Überblick über die Erkenntnisse experimenteller Studien gegeben, die die Auswirkung von Cannabis auf das Fahrverhalten untersuchten, auch wenn aufgrund des Fehlens systematischer Arbeiten keine methodisch valide Bearbeitung des Themas vorgenommen werden konnte. Die Darstellung wurde aus einer sehr gut aufgearbeiteten Übersichtsarbeit übernommen (Hartman und Huestis 2013).

Die in ► Abschn. 3.1 dargestellten Auswirkungen von Cannabis auf kognitive Prozesse legen nahe, dass sich diese Beeinträchtigungen auch in der Bewältigung komplexer Aufgaben und Situationen, wie dem Verkehrsverhalten, niederschlagen. Studien, die das Fahrverhalten unter dem Einfluss von Cannabis entweder im Fahrsimulator oder im realen Straßenverkehr untersuchten, fanden heraus, dass sich die Fahrer scheinbar ihrer Beeinträchtigung bewusst waren, und diese durch eine langsamere und weniger riskante Fahrweise zu kompensieren versuchten (Lamers und Ramaekers 2001; Ronen et al. 2008; Smiley 1999; Lenne et al. 2010; Robbe 1999; Anderson et al. 2010). 4 von 5 Fahrsimulatorstudien beobachteten eine Abnahme der Durchschnittsgeschwindigkeit nach dem Rauchen von Cannabiszigaretten mit THC-Standarddosen von ≥13 mg bei Gelegenheitskonsumenten (Anderson et al. 2010; Lenne et al. 2010; Ronen et al. 2010; Ronen et al. 2008), wobei kein THC-Effekt auf die Fahrgeschwindigkeit bei stärkeren Konsumenten (wöchentlicher, aber kein täglicher Konsum) beobachtet wurde (Liguori et al. 1998). Mit steigender Aufgabenkomplexität nahm die Beeinträchtigung durch THC zu, wodurch Fahrer mit Cannabisexposition schlechter reagierten, wenn sie 2 oder mehr Aufgaben gleichzeitig zu bewältigen hatten (Smiley 1999; Lenne et al. 2010; Chait und Perry 1994) oder wenn sie auf unerwartete Situationen stießen.

Ebenso war die Fahrleistung bei langen, monotonen Fahrten verringert. Hierbei lässt sich vermuten, dass die Vigilanzleistung nach dem Cannabiskonsum unter realen Bedingungen noch deutlicher beeinträchtigt ist, da die artifizielle Testbedingung im Fahrsimulator einer Prüfungssituation gleicht, in der eine Pseudoernüchterung auftreten kann, die zu einer verbesserten oder kompensierten Performanz führt.

Eine der häufigsten Fahrauffälligkeiten im Zusammenhang mit Cannabiskonsum ist eine erhöhte Reaktionszeit (Ronen et al. 2008; Lenne et al. 2010; Liguori et al. 1998; McDonald et al. 2003; Rafaelsen et al. 1973a; Ramaekers et al. 2006). In 4 von 6 Fahrsimulatorstudien mit THC-Exposition wurde ein dosisabhängiger Anstieg in der Reaktionszeit gefunden (Anderson et al. 2010; Lenne et al. 2010; Liguori et al. 1998; Ronen et al. 2008; Liguori et al. 2002; Rafaelsen et al. 1973b), wohingegen das Spurhalten des Fahrzeugs das sensibelste Maß dosisabhängiger Beeinträchtigungen durch Cannabis ist (Robbe 1998). Die Standardabweichung der seitlichen Position erhöhte sich bereits nach dem Rauchen geringer THC-Mengen (13 und 17 mg) (Ronen et al. 2008) und war bei höheren Dosierungen (19 und 38 mg) signifikant größer (Lenne et al. 2010).

Dosisabhängige Zunahmen in der Standardabweichung der seitlichen Position wurden auch konsistent in 3 Studien berichtet, die das Fahrverhalten nach THC-Konsum unter reellen Straßenbedingungen testeten (Lamers und Ramaekers 2001; Robbe 1998; Ramaekers et al. 2000). Allerdings wurden bei 2 von 4 Simulatorstudien mit ähnlichen Dosierungen keine signifikanten Zunahmen der lateralen Abweichung nach THC-Gabe beobachtet (Anderson et al. 2010; Ronen et al. 2010). Beeinträchtigungen im Spurhalten (gemessen durch das Überfahren von Fahrbahnmarkierungen) wurden 30 Minuten nach THC-Exposition beobachtet, erzielten aber erst nach 80 Minuten statistisch signifikante Unterschiede (Papafotiou et al. 2005).

Ebenfalls signifikante Defizite wurden 60–330 Minuten nach dem Rauchen von THC festgestellt, wenn die prozentuale Zeit erfasst wurde, in welcher der Fahrer die Fahrspur richtig einhielt (Menetrey et al. 2005).

Identifikation fehlender Evidenz

Alle 3 inkludierten Metaanalysen berichteten von einer signifikanten Heterogenität der einzelnen Studienergebnisse, was neben studienspezifischen Besonderheiten auf methodische Unterschiede und Unzulänglichkeiten zurückzuführen ist. Unterschiede in der Definition von Intoxikationskriterien, in den Messmethoden des Cannabiskonsums oder der Kontrolle von konfundierenden Variablen erschweren die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und begünstigen heterogene Befunde.

Eine Standardisierung in der Erfassung und Messung von Cannabiskonsum im Zusammenhang mit Verkehrsunfällen und der Untersuchung des Fahrverhaltens würde die Aussagekraft der Forschungsergebnisse deutlich erhöhen. Kritisch ist hierbei die Bestimmung der THC-Konzentration im Blutserum/-plasma als Surrogatparameter für die Konzentration am Wirkort (insbesondere den Rezeptoren im Gehirn) und damit für die Stärke der aktuellen Cannabisintoxikation. Selbst eine Bestimmung der Konsummenge und des THC- oder Cannabinoidgehaltes von Cannabispräparaten erlaubt keinerlei Rückschlüsse auf die individuell aufgenommene und bioverfügbare THC-Menge im Körper, da Unterschiede im Rauchverhalten (Anzahl, Tiefe und Dauer der Inhalationszüge) sowie große interindividuelle Variabilitäten in der Pharmakokinetik die Cannabinoidkonzentrationen im Blut beeinflussen.

Die Metaanalyse von Elvik (2013) folgte zwar einer guten Methodik, untersuchte aber die Auswirkungen von 11 Substanzen auf das Unfallrisiko, wovon Cannabis nur ein Unterthema war. Eine systematische (Meta-)Analyse ausschließlich zu den Folgen des Cannabiskonsums, die verschiedene Faktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, multiplen Substanzkonsum oder Unfallschwere, berücksichtigen würde, wäre für das Forschungsfeld von großem Nutzen.

Unsere systematische Literaturrecherche ergab keine systematische Übersichtsarbeit zu Administrationsstudien, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und dem Fahrverhalten unter kontrollierten Bedingungen untersuchten. Trotz der Kritik, dass solche experimentellen Studien keine gute externe Validität aufweisen, ermöglichen sie dennoch wichtige Rückschlüsse über mögliche Dosis-Wirkungs-Effekte, den zeitlichen Verlauf von Beeinträchtigungen sowie die Spezifizierung von cannabisinduzierten Funktionsdefiziten im Fahrverhalten. Mit neueren Fahrsimulatoren können komplexere Verkehrsszenarien nachgestellt werden, die eine bessere Übertragbarkeit auf reale Fahrsituationen haben und somit eine höhere Plausibilität besitzen.

Zukünftige Fahrsimulationsstudien sollten vor allem den Effekt von Cannabis auf Situationen untersuchen, in denen

- a) nach einer längeren, monotonen Fahrt eine plötzliche Veränderung eine Reaktion erfordert,
- b) ein Entscheidungsdilemma vorliegt und
- c) geteilte Aufmerksamkeit benötigt wird.

In diesen Situationen scheint, nach bisherigen Erkenntnissen, die Beeinträchtigung durch THC besonders hoch zu sein (Hartman und Huestis 2013).

Aufgrund der hohen Salienz ist eine systematische Untersuchung der Effekte von gleichzeitigem Cannabis- und Alkoholkonsum auf das Fahrverhalten und das Unfallrisiko erforderlich.

Nahezu unbeachtet blieben in den vorliegenden Arbeiten die Einflussfaktoren Alter und Geschlecht, was ein klares Forschungsdefizit darstellt. Ebenso ist eine umfassende toxikologische Analytik bei den meisten Unfallstudien nicht vorhanden, sodass ko-konsumierte Arznei- oder Suchtstoffe als potenziell konfundierende Variablen weder bei Cannabiskonsumenten noch den Kontrollen erfasst und berücksichtigt werden können.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Ausführliche, systematische (Meta-)Analyse zu Cannabiskonsum und Verkehrsunfallrisiko

- Systematische Übersichtsarbeit und/oder Metaanalyse über die Befunde aus experimentellen Administrationsstudien zum Fahrverhalten unter Cannabis
- Standardisierte Erfassung von Cannabiskonsumparametern sowie der THC-Konzentration im Blutserum/-plasma in engem zeitlichem Zusammenhang zu Performanztests bzw. zum Unfallgeschehen
- Fahrsimulationsstudien unter dem Einfluss von Cannabis in besonders sensiblen Szenarien (s. oben)
- Systematische Untersuchungen der Interaktionseffekte von Cannabis und Alkohol auf das Fahrverhalten/Unfallrisiko
- Im Hinblick auf die Bestimmung von THC-Grenzwerten: Untersuchungen zum korrelativen Zusammenhang von Serum-/Plasmakonzentrationen mit experimentellen Effekten und epidemiologischen Verkehrsunfallzahlen
- Im Hinblick auf den medizinischen Gebrauch von Cannabinoiden: vergleichende Untersuchungen zur Fahrsicherheit und zum Verkehrsunfallrisiko von Gelegenheitskonsumenten und regelmäßigen Cannabiskonsumenten mit kontrolliertem Konsum
- Systematische Untersuchungen zu den Effekten von Alter und Geschlecht auf das cannabisassoziierte Fahrverhalten/Unfallrisiko

3.4.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.6 – Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und erhöhtem Unfallrisiko

? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und einem erhöhten Unfallrisiko sowie Einschränkungen der Fahrsicherheit im Straßenverkehr?

3 Metaanalysen über insgesamt 30 Studien kamen konsistent zu dem Schluss, dass der Konsum von Cannabis mit einem erhöhten Verkehrsunfallrisiko einhergeht.

Aufgrund der guten methodischen Studienqualität der systematischen Reviews, der zumeist moderat bis niedrigen Studienqualität der Einzelstudien sowie der Konsistenz der metaanalytischen Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz zum Verkehrsunfallrisiko in Zusammenhang mit Cannabis nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft. Einzelbefunde, die keinen Zusammenhang oder ein verringertes Unfallrisiko nach Cannabiskonsum beobachteten, wurden demnach nicht von der aktuellen Gesamtdatenlage gestützt.

Allerdings gibt es deutliche Unterschiede hinsichtlich der Höhe des geschätzten Unfallrisikos und der Bewertung, bei welcher Unfallform (Verkehrsunfälle mit/ohne Todesfolge, reine Sachschäden) Cannabiskonsumenten besonders häufig involviert sind. Die Schätzung des Risikos, nach dem Konsum von Cannabis an einem Verkehrsunfall mit oder ohne Todesfolge verwickelt zu sein, reicht von OR 1,26–2,66, was übersetzt einem Anstieg um moderate 25% bis zu mehr als einer Verdopplung des Unfallrisikos entspricht. Einen signifikanten Anstieg des Unfallrisikos nach Cannabiskonsum sieht eine Arbeit nur bei Unfällen mit Sachschaden (OR = 1,48) (Elvik 2013), eine andere Arbeit nur bei Unfällen mit Todesfolge (OR = 2,1) (Asbridge et al. 2012).

Die Heterogenität der Einzelbefunde war in allen 3 Metaanalysen signifikant, was bedeutet, dass die Ergebnisse der einzelnen Studien nicht in eine einheitliche Richtung wiesen. Bei einer geringen Anzahl an relevanten und verwertbaren Studien haben methodische und studienspezifische Unterschiede einen größeren Einfluss auf die Gesamtaussage als bei einer starken Datenlage, was die Unterschiede der oben beschriebenen Schätzung des Unfallrisikos nach Cannabiskonsum erklären kann.

Die höchste Datenlage hatte die Metaanalyse von Elvik (2013) mit 10, 15 und 17 Einzelschätzungen zur Berechnung des Unfallrisikos für tödliche, nicht tödliche und Verkehrsunfälle mit reinem Sachschaden, wovon nur die letzte Unfallform (mit

den meisten Einzeldaten) mit einem statistisch signifikanten Anstieg nach Cannabiskonsum assoziiert war. In 2 Metaanalysen wurde beobachtet, dass qualitativ bessere Studien zu einer höheren Schätzung des Unfallrisikos in Verbindung mit Cannabis führten.

In 4 Einzelstudien konnte konsistent festgestellt werden, dass im Vergleich zu reinem Cannabiskonsum das Unfallrisiko nochmals deutlich ansteigt, wenn Cannabis in Verbindung mit Alkohol vor Fahrtantritt konsumiert wurde.

Ein Dosis-Wirkungs-Effekt wurde nicht metaanalytisch untersucht, aber die Ergebnisse aus 2 Einzelstudien zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen THC-Metaboliten-Konzentration im Urin oder der Konsumhäufigkeit von Cannabis und einem erhöhten Unfallrisiko. Diese Assoziation muss allerdings mit Vorsicht betrachtet werden, da beide Variablen keine Parameter der Stärke einer Cannabisintoxikation während der Unfallfahrt sind und somit nur einen indirekten Zusammenhang darstellen können.

Da es in den letzten 10 Jahren keine systematischen Untersuchungen zu den Effekten von Cannabis auf das Fahrverhalten gab, ist es nicht möglich, hierfür eine evidenzbasierte Aussage zu formulieren. Ein deutlicher Forschungsbedarf besteht des Weiteren für die systematische Untersuchung der Effekte von multiplem Substanzkonsum von Cannabis und Alkohol auf die Fahrsicherheit und das Unfallrisiko sowie den Einfluss von Alter, Geschlecht und Konsumverhalten auf das cannabisassoziierte Fahrverhalten, da in diesen Bereichen die Datenlage bisher zu gering ist, um eine evidenzbasierte Aussage treffen zu können (s. oben)

Der potenzielle Einfluss der Faktoren Alter und Geschlecht konnte für die Fahrsicherheit nicht bestimmt werden, da diese Aspekte in den bisherigen Studien kaum oder überhaupt keine Beachtung fanden. Lediglich 2 Einzelstudien (Asbridge et al. 2005; Fergusson und Horwood 2001) untersuchten bisher das Verkehrsunfallrisiko ausschließlich bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen in Kanada und Neuseeland. In der Metaanalyse von Li et al. (2012) wurde in einer sekundären Analyse der Einfluss des Alters der Studienteilnehmer auf das Quotenverhältnis bei cannabisassoziierten Verkehrsunfällen berechnet. Das Unfallrisiko nach Cannabiskonsum wurde bei diesen beiden Studien mit Autofahrern, die jünger als 25 Jahre waren, höher eingeschätzt als bei Studien über alle Altersgruppen (OR = 3,03 vs. 2,5).

In Anbetracht der Tatsache, dass inzwischen eine Fahrerlaubnis bereits mit 17 Jahren erworben werden kann, das Unfallrisikos bei jugendlichen Verkehrsteilnehmern erhöht ist, Substanzeffekte bei fehlender Fahrpraxis weniger kompensiert werden können und zudem multipler Substanzkonsum von Alkohol, Cannabis und weiteren psychotropen Substanzen häufig von Jugendlichen ausgeübt wird (McCabe et al. 2006), erscheint die Untersuchung möglicher spezifischer Effekte des Cannabiskonsums auf die Fahrsicherheit im Jugendalter von besonderer Wichtigkeit.

3.4.5 Abgleich des Erkenntnisstandes zur vorherigen Cannabisexpertise

Im Vergleich zur vorangegangenen Cannabisexpertise von Petersen und Thomasius (2007) zeigen sich einige Unterschiede, aber auch vergleichbare Befunde. Insgesamt hat sich die Studienanzahl und Qualität der Untersuchungen insbesondere zur Thematik des Unfallrisikos seit der damaligen Expertise (insgesamt nur 14 Einzelstudien) deutlich erhöht.

Petersen und Thomasius (2007) berichteten von signifikanten, wenn auch schwachen Effekten für das Verursachen von Verkehrsunfällen, widersprüchlichen Befunden bezüglich der Beteiligung an Verkehrsunfällen, einheitlichen, aber qualitativ schwachen Effekten bezüglich riskanten Fahrverhaltens. Zudem wurden signifikante Beeinträchtigungen auf das simulierte Fahrverhalten beschrieben.

3.4.6 Hauptbefunde im Überblick

- Durch Cannabiskonsum steigt das Verkehrsunfallrisiko.
- Studien schätzen einen Anstieg des Verkehrsunfallrisikos in Verbindung mit Cannabiskonsum um den Faktor 1,25–2,66.
- Unklar ist, für welche Unfallformen (z. B. Verkehrsunfall mit/ohne Todesfolge, reiner Sachschaden) Cannabiskonsumenten ein signifikant erhöhtes Risiko haben.
- Ko-Konsum von Cannabis und Alkohol scheint die Verkehrssicherheit stärker zu beeinträchtigen als reiner Cannabiskonsum.
- Obwohl Einzelstudien heterogene Befunde zum Verkehrsunfallrisiko in Zusammenhang mit Cannabis liefern, zeigen die metaanalytischen Daten mit guter methodischer Qualität konsistente Ergebnisse (moderate Konfidenz in die Evidenz).

Evidenzlage
- 3 systematische Reviews von hoher bis akzeptabler Studienqualität zum Verkehrsunfallrisiko mit mehr als 27 Einzelstudien (Fall-Kontroll-, epidemiologische und Kohortenstudien) und >100.000 untersuchten Personen.
- Keine aggregierte Evidenz zum Fahrverhalten unter Cannabisintoxikation.

3.5 Cannabisbezogene Störungen

Eva Hoch, Derik Hermann, Ludwig Kraus, Udo Bonnet, Ulrich Preuss, Miriam Schneider, Chris Maria Friemel

3.5.1 Einleitung

Der Weltdrogenbericht schätzt, dass etwa 3,8% der Weltbevölkerung im letzten Jahr mindestens einmal Cannabis konsumiert hatte (United Nations Office on Drugs and Crime 2017). Das entspricht weltweit rund 182,5 Millionen Menschen (s. ► Kap. 1). Für Europa gehen Schätzungen davon aus, dass 6,6% der Bürger der Europäischen Union im Alter von 15–64 Jahren Cannabis in den letzten 12 Monaten gebraucht haben (rund 22 Millionen Menschen) (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction 2017). In Deutschland wird die 12-Monats-Prävalenz des Cannabiskonsums bei 18- bis 64-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung auf 6,1% geschätzt, dies entspricht rund 3,11 Millionen Cannabiskonsumenten (Gomes de Matos et al. 2016). Höhere Konsumprävalenzen wurden bei jungen Erwachsenen beobachtet. So berichtet eine Jugendstudie von einer 12-Monats-Prävalenz von 17,6% bei 18- bis 25-Jährigen für das Jahr 2014 (BZgA 2015). In dieser Altersgruppe konsumierten deutlich mehr Männer (22,1%) Cannabis als Frauen (12,9%).

Diese Zahlen stammen aus epidemiologischen Studien und sind ein Anhaltspunkt dafür, in welcher Größenordnung Cannabis in der Allgemeinbevölkerung gebraucht wird. Sie geben oft keine Auskunft darüber, ob es sich dabei um einen einmaligen, gelegentlichen, regelmäßigen, riskanten, problematischen, missbräuchlichen oder abhängigen Konsum handelt (s. ► Kap. 1). International liegen nur sehr wenige Bevölkerungsstudien vor, die zwischen diesen Konsummustern unterschieden und diese genauer erfassten. Darüber hinaus gibt es derzeit noch keinen Konsens unter Experten, wie diese Konsumformen genau zu definieren seien. Für eine klare Unterscheidung zwischen „riskantem" und „problematischem" Cannabisgebrauch fehlen etwa eindeutige Kriterien, wie sie beispielsweise für Alkohol erarbeitet wurden. Diese Unterscheidung wäre wichtig, um den Verlauf von pathologischen Konsumformen besser verstehen zu können.

In Europa wird Cannabis in der Regel geraucht und mit Tabak gemischt. Aus den USA kommen in jüngster Zeit Berichte über neue Konsumformen, wie z. B. das „dabbing" (Inhalation von „Cannabis-Wax" oder Butan-Haschöl mit einem Wirkstoffgehalt von 75–90%) (Krauss et al. 2015), „THC-Edibles" (essbare, in den USA z. T. auch industriell gefertigte Cannabisprodukte) oder das „vaping" (Konsum mittels Vaporisator) (Boro-

dovsky et al. 2017). Diese Gebrauchsformen sind in Deutschland wenig verbreitet, und ihre Auswirkung auf die Gesundheit ist noch nicht geklärt (Borodovsky et al. 2017; Loflin und Earleywine 2014).

Für verschiedene klinische Zustandsbilder psychischer Störungen und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide wurden Definitionen von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) formuliert. Nach der aktuellen Fassung des Internationalen Klassifikationssystems für psychische Störungen (ICD-10, Kap. F) (Dilling et al. 1992) kann beispielsweise eine akute Intoxikation (akuter Rausch) mit und ohne Komplikationen beschrieben werden. Darunter wird ein vorübergehendes Zustandsbild nach Aufnahme von Cannabis mit Störungen des Bewusstseins, kognitiver Funktionen, der Wahrnehmung, des Affektes, des Verhaltens oder anderer psychophysiologischer Funktionen und Reaktionen zusammengefasst.

Darüber hinaus kann ein schädlicher Gebrauch von Cannabis diagnostiziert werden (Dilling et al. 1992). Er liegt dann vor, wenn ein Cannabiskonsummuster zu einer körperlichen oder psychischen Schädigung führt. Das schädliche Konsumverhalten wird möglicherweise von anderen kritisiert und hat unterschiedliche negative soziale Folgen. Die Ablehnung des Konsumverhaltens oder der Substanz von anderen Personen wird jedoch nicht als Beweis für einen schädlichen Gebrauch betrachtet (Dilling et al. 1992).

Ein Abhängigkeitssyndrom fasst nach ICD-10 eine Gruppe von körperlichen, Verhaltens- und kognitiven Phänomenen zusammen, bei denen der Konsum einer Substanz Vorrang gegenüber anderen Verhaltensweisen bekommt, die von einer Person früher höher bewertet wurden.

Abhängigkeit

- Ein entscheidendes Charakteristikum einer Abhängigkeit ist der oft starke, gelegentlich übermächtige Wunsch, eine Substanz zu konsumieren.
- Die sichere Diagnose einer Abhängigkeit von Cannabis (oder auch anderen psychotropen Substanzen) kann aber nur dann gestellt werden, wenn während der letzten 12 Monate mindestens 3 der folgenden 6 Symptome irgendwann gleichzeitig vorlagen:
  - Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Cannabis zu konsumieren („craving“).
  - Verminderte Kontrollfähigkeit über Beginn, Ende und Menge des Cannabiskonsums.
  - Auftreten von Entzugssymptomen bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch substanzspezifische Entzugssymptome oder durch die Aufnahme der gleichen oder einer nahe verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.
  - Toleranzentwicklung (um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich).
  - Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
  - Anhaltender Konsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen. Es sollte dabei festgestellt werden, dass sich der Konsument tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war.

Während im ICD-10 das Auftreten eines (unspezifischen) Entzugssyndroms bei abhängigen Cannabiskonsumenten bereits berücksichtigt wurde, waren Entzugssymptome bei Cannabisabhängig-

keit in der Vorgängerversion des DSM-5 formal nicht diagnostizierbar (Agrawal et al. 2008b). Dies spiegelt die frühere Annahme wider, dass der Konsum von Cannabis keine physische Abhängigkeit und demnach kein Entzugssyndrom hervorruft (Budney und Hughes 2006).

Verglichen mit anderen Suchtstoffen liegt die Besonderheit von Cannabis in der langen Halbwertszeit von THC (s. auch ► Abschn. 3.1). Durch seine lipophilen Eigenschaften wird THC (ebenso wie weitere Cannabinoide) im Fettgewebe eingelagert und kann auch nach Beendigung des Cannabiskonsums noch mehrere Stunden bis Tage psychoaktiv an den Rezeptoren wirksam sein (Sharma et al. 2012; Huestis 2007).

Die Halbwertszeit für einen Gelegenheitskonsumenten beläuft sich dabei auf ca. 1–3 Tage, die eines regelmäßigen Konsumenten auf 5–13 Tage (Sharma et al. 2012; Smith-Kielland et al. 1999). Zudem kann die Ausübung physischer Aktivitäten (z. B. Radfahren) zur Lipolyse führen und dadurch den Plasmagehalt von THC bei ehemaligen Konsumenten erhöhen (Wong et al. 2013). Dementsprechend verläuft der Entzug für Cannabis bei akutem Konsumstopp weniger abrupt als bei dem Konsum anderer psychotroper Substanzen, welche schneller aus dem Körper eliminiert werden und demzufolge nicht mehr an den jeweiligen Rezeptoren verfügbar sind.

Präklinische Studien zeigten ein deutliches Entzugssyndrom nach der Verabreichung von Cannabinoiden lediglich nach Blockade der CB1-Rezeptoren durch die Gabe eines Antagonisten.

Inzwischen wurde auch in Humanstudien ein klares Entzugssyndrom nach chronischem Cannabiskonsum nachgewiesen (Bonnet und Preuss 2017; Ramesh et al. 2011).

Mit der Neuauflage des amerikanischen Klassifikationssystems „Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen 5“ (DSM-5) (American Psychiatric Association 2013) wurde erstmalig die Cannabiskonsumstörung als eigenständige Erkrankung mit spezifischem Entzugssyndrom aufgenommen. Die frühere Aufteilung in „Missbrauch“ und „Abhängigkeit“ wurde nun zugunsten einer graduellen Ausprägung (mild, moderat und schwer) derselben Konsumstörung durch Cannabis aufgegeben. Ob und in welcher Größenordnung die Klassifikationskriterien die Prävalenzraten der Cannabiskonsumstörung im Vergleich zur Vorgängerversion DSM-IV oder dem ICD-10 verändern werden, ist derzeit noch unklar und sollte in Feldstudien getestet werden (Peer et al. 2013).

Schätzungen zur Prävalenz von Cannabiskonsumstörungen liegen für die Länder der Europäischen Union noch nicht vor. In Deutschland geht man davon aus, dass bei 1% der 18- bis 64-jährigen Bevölkerung eine cannabisbezogene Störung (d. h. Cannabismissbrauch: 0,5% und Cannabisabhängigkeit: 0,5) nach DSM-IV vorliegt (Kraus et al. 2014). Eine aktuelle Studie berichtet auf der Grundlage der Severity of Dependence Scale (SDS) (Gossop et al. 1995) bei 1,4% der Männer und 1,0% der Frauen das Vorliegen eines klinisch relevanten Cannabiskonsums. Hochgerechnet auf die Bevölkerung im Alter von 18 und 64 Jahren waren damit im Jahr 2015 etwa 612.000 Personen betroffen (Gomes de Matos et al. 2016).

In den letzten 10 Jahren ist die Zahl der Drogenbehandlung aufgrund von Problemen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Cannabis international angestiegen. Gemäß dem Weltdrogenbericht (United Nations Office on Drugs and Crime 2017) ist die Substanz mittlerweile der primäre Anlass für Drogenbehandlungen im illegalen Substanzbereich (39% aller Fälle). Cannabis hat damit die Opioide als häufigste illegale Droge in der Suchttherapie abgelöst. In Europa ist Cannabis der Hauptgrund für eine erstmalige Kontaktaufnahme zu einer Beratungs- oder Behandlungseinrichtung wegen illegalen Drogenkonsums (EMCDDA 2017). Es ist, nach den Opiaten, die zweithäufigste, illegale Primärdroge bei Patienten in der spezialisierten Suchttherapie (EMCDDA 2017). Diese Entwicklung spiegelt sich auch in Deutschland wider (Rummel et al. 2016). Im Zusammenhang mit dieser Zunahme werden verschiedene Erklärungsansätze diskutiert, wie z. B.

- ein Anstieg der Prävalenz des Cannabiskonsums und cannabisbezogener Probleme,
- eine veränderte Risikowahrnehmung von Cannabinoiden,

- ein höherer Anteil an THC in Cannabisprodukten,
- eine veränderte Zuweisungspraxis oder
- stärkere Verfügbarkeit und besserer Zugang zu Behandlungseinrichtungen (Montanari et al. 2017).

In den letzten Jahrzehnten wurde überlegt, welche Bedeutung Cannabis beim Konsum von anderen psychotropen Substanzen zukommt (u. a. bezüglich des Einstiegs, der Konsumhäufigkeit oder Entwicklung problematischer Gebrauchsmuster).

In diesem Zusammenhang wurde die sogenannte Gateway-Hypothese disktuiert, die eine zeitliche Abfolge des Erstkonsums postuliert, d. h. primärer Cannabiskonsum und darauf folgender sekundärer Konsum von anderen illegalen Substanzen (Kandel und Faust 1975; Kandel 1975) (s. ► Kap. 1). International liegen nur wenige Bevölkerungsstudien vor, die eine chronologische Abfolge des Konsums von Cannabis, Tabak, Alkohol, Opiaten oder auch multiplem Substanzgebrauch analysierten. Eine Zusammenfassung der aktuellsten Erkenntnisse liefert eine amerikanische Cannabisexpertise (National Academies of Sciences 2017).

3.5.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 3.5.4.)

Frage 3.7

? Wie hoch ist die globale Prävalenz von cannabisbezogenen Störungen in der Bevölkerung?

Frage 3.8

? Welche Risikofaktoren gibt es für die Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen?

Frage 3.9

? Wie hoch wird die Krankheitslast für cannabisbezogene Störungen global eingeschätzt?

Frage 3.10

? Wie hoch ist die Remissionsrate von cannabisbezogenen Störungen?

3.5.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Zur Beantwortung der klinischen Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Diese ergab 469 Treffer (◘ Abb. 3.7). Nach Entfernen der Duplikate wurden 265 Arbeiten auf die Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und 11 Volltexte überprüft. Davon eingeschlossen werden konnten 7 relevante systematische Reviews. 4 Arbeiten wurden ausgeschlossen, da sie andere Themenschwerpunkte hatten (Agrawal et al. 2015; Benyamina et al. 2011; Bühler et al. 2015; Schwantes-An et al. 2015).

Von den 7 inkludierten systematischen Reviews lassen sich 5 dem „Global Burden of Disease"-Projekt zuordnen (Degenhardt et al. 2011, 2013a, b; Degenhardt und Hall 2012; Calabria et al. 2010b). Die Autoren analysieren Prävalenzraten, Mortalität und globale Belastung durch verschiedenste Erkrankungen (u. a. auch durch cannabisbezogene Störungen). 2 weitere Übersichtsarbeiten befassen sich v. a. mit unterschiedlichen Risikofaktoren für die Entwicklung von pathologischen Cannabiskonsumformen. Die erste Arbeit (National Academies of Sciences 2017) untersucht die Bedeutung vielfältiger Variablen (z. B. biologisches Geschlecht, Alter bei Erstkonsum, anderer Substanzkonsum und psychische Störungen) für die Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen. Die zweite Übersichtsarbeit (Peters et al. 2012) analysiert die spezifischen Effekte von Cannabinoiden und Nikotin bei der Entwicklung von Cannabis- und Tabakabhängigkeit. Die methodische Qualität aller Arbeiten wurde als akzeptabel (+) bewertet (SIGN 2015). Der Evidenzgrad wurde nach dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM 2011) mit 2 eingestuft.

Ein weiteres, thematisch interessantes systematisches Review (Macleod et al. 2004) fokussiert Studien, die die spezifische Rolle des Polysubstanzkon-

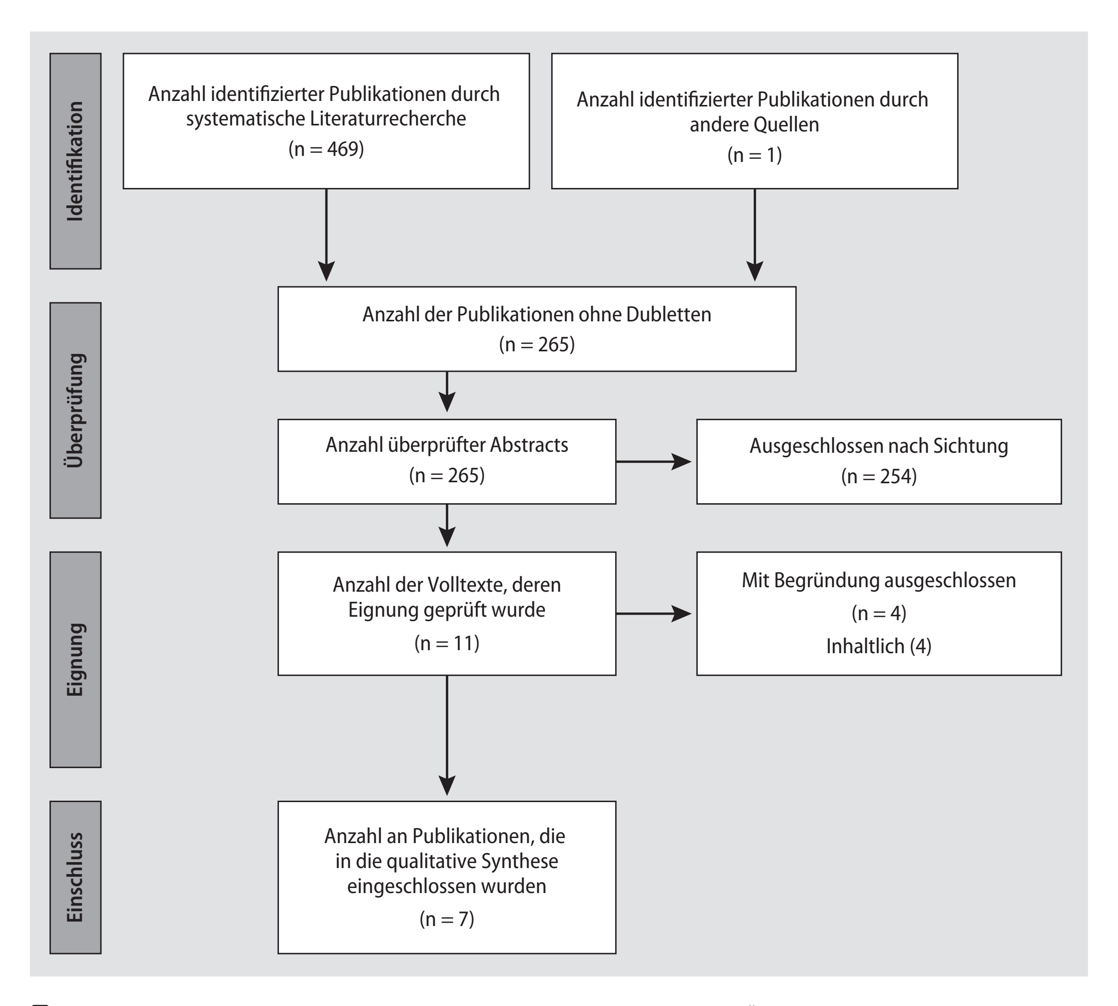


Abb. 3.7 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „cannabisbezogene Störungen"

sums bei der Ätiopathogenese der Cannabisabhängigkeit untersuchten. Da das Publikationsdatum der Studie außerhalb des Recherchezeitraums für diese Expertise lag und die inkludierten Einzelstudien teilweise bis zu 25 Jahre alt waren, wurden die Daten nicht berücksichtigt.

Die Evidenzgrundlage dieses Kapitels bilden epidemiologische, populationsbasierte Studien und Erhebungen, Kohortenstudien, prospektive Längsschnitt- und Querschnittstudien sowie Interventionsstudien. Berücksichtigt werden muss, dass 5 Arbeiten der gleichen Arbeitsgruppe entspringen, die sich im Grundsatz auf den gleichen/ähnlichen Pool mittlerweile älterer Studien beziehen.

Insgesamt zeigt sich ein Mangel an systematischen Reviews sowie aktuellen Einzelstudien zum Thema „cannabisbezogene Störungen". Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN 50-Checkliste (SIGN 2015) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.

springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Eine Übersicht der analysierten systematischen Reviews zum Thema cannabisbezogene Störungen zeigt ◘ Tab. 3.12.

◘ **Tab. 3.12** Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews zu cannabisbezogenen Störungen

Cannabisbezogene Störungen					
Studie	**Studientyp**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**
Degenhardt et al. (2011)	MA	n* = 191 n** = nicht berichtet	Metaanalyse zur Schätzung der weltweiten Konsum- und Abhängigkeitsraten von illegalen Drogen in der Normalbevölkerung. Je nach Datenlage mit länderspezifischen Angaben der 1-Jahres- und Lebenszeitprävalenz. Kohorten- und epidemiologische Studien in der Allgemeinbevölkerung sowie nationale Schätzungen der Prävalenz-/Inzidenzraten.	Keine Angabe der inkludierten Studien. Kaum Prävalenzdaten zur Cannabisabhängigkeit. Daten mittlerweile bis zu 15 Jahre alt.	2
Degenhardt et al. (2013)	MA	n* = nicht berichtet n** = nicht berichtet	Zusammenfassung der Ergebnisse der „Global Burden of Disease"-Studie 2010 und dem „Comparative Risk Assessment 2002" zu Prävalenzraten und Krankheitsbelastung durch illegalen Drogenkonsum. Kohortenstudien und repräsentative Befragungen	Keine Angabe der inkludierten Studien. Unterschätzung der Krankheitsbelastung, da nicht alle negativen Folgen berücksichtigt wurden. Erhebliche methodische Mängel und Heterogenität der inkludierten Arbeiten.	2
Degenhardt et al. (2013) (PLOS)	MA	n* = 103 n** = nicht berichtet	Methodisch gute MA des „Global Burden of Disease"-Projekts zur Beurteilung des Anteils der globalen Krankheitsbelastung durch Cannabiskonsum und -abhängigkeit; epidemiologische und Kohortenstudien	Mangelnde epidemiologische Daten aus bestimmten Regionen erhöhen die Unsicherheit der Schätzung. Erhebliche methodische Mängel und Heterogenität der inkludierten Arbeiten.	2
Degenhardt und Hall (2012)	MA	n* = nicht berichtet n** = nicht berichtet	Zusammenfassende Darstellung der Prävalenz sowie möglicher negativer Gesundheitsfolgen durch Missbrauch von Amphetaminen, Cannabis, Kokain und Opioiden/Opiaten. ohortenstudien und repräsentative Befragungen.	Keine Angabe der inkludierten Studien. Unterschätzung der Krankheitsbelastung, da nicht alle negativen Folgen berücksichtigt wurden. Erhebliche methodische Mängel und Heterogenität der inkludierten Arbeiten.	2

Tab. 3.12 Fortsetzung

Cannabisbezogene Störungen					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Calabria et al. (2010)	SR	n* = 3 n** = 208	Methodisch gutes Review zu den Remissionsraten bei Abhängigkeit von Cannabis und anderen illegalen Drogen aus Deutschland (nach 10 Jahren), Australien und den USA (jeweils nach 4 Jahren). Populationsbasierte, prospektive Längsschnittstudien.	Geringe Studienanzahl; unterschiedliche Abstinenzkriterien.	3
National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017)	SR	n* = 31 SR ** = nicht berichtet	Analyse der wissenschaftlichen Literatur zur Entwicklung von problematischem Cannabiskonsum sowie potenziellen Risiko- und Schutzfaktoren bei der Abhängigkeitsentwicklung.	Es erfolgte eine Bewertung des „Risk of Bias", die entsprechenden Studienunterlagen sind jedoch in der Publikation nicht zu finden. Keine Angabe der inkludierten Probandenzahlen.	2
Peters et al. (2012)	SR	n* = 28 n** = nicht berichtet	Methodisch gutes Review zur Auswirkung des Ko-Konsums von Cannabis und Tabak auf die Cannabis- und Tabakabhängigkeit sowie verschiedene Konsumparameter; Querschnittserhebungen, Kohorten- und Interventionsstudien.	Nicht alle Studien kontrollierten für konfundierende Variablen.	2

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; MA = Metaanalyse; SR = systematisches Review

Prävalenz von cannabisbezogenen Störungen

Zu diesem Themenbereich wurden im Rahmen der globalen Recherche nach systematischen Reviews inkludiert: das Review der National Academies of Sciences (2017) und die „Global Burden of Disease"-Studie.

National Academies of Sciences (2017)

Die Übersichtsarbeit der National Academies of Sciences identifizierte keine systematischen Reviews zum Thema „schädlicher und abhängiger Cannabisgebrauch", aber 4 Kohortenstudien aus den USA, die Charakteristika des Cannabiskonsums als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines problematischen Cannabiskonsums untersuchen (Blanko et al. 2016; Chen et al. 2005; Compton et al. 2004; Hasin et al. 2015). 3 dieser Arbeiten basieren auf der longitudinalen „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)"-Studie, 2 davon sind bereits älteren Datums. Das systematische Review wurde als methodisch akzeptabel (+) (SIGN 2015) bewertet, da zwar die Literaturrecherche systematisch und umfassend erfolgte und eine methodische Bewertung durch 2 unabhängige Rater stattfand, die Ergebnisse der Bewertung jedoch nicht im Text dargestellt wurden und es nicht transparent ist, inwieweit diese bei der Interpretation der Evidenz berücksichtigt wurden.

Die Studien werden im Folgenden vorgestellt.

Hasin et al. (2015)

Ob sich die Prävalenzraten des Cannabiskonsums zwischen 2001–2002 und 2012–2013 in der amerikanischen Allgemeinbevölkerung verändert haben, untersucht diese Forschungsgruppe im Rahmen der repräsentativen NESARC-Studie (s. oben). In der dritten Erhebungswelle (2012–2013) wurden n = 36.309 Probanden persönlich interviewt. Die Studie belegt, dass sich die 12-Monats-Prävalenz des Cannabiskonsums zwischen den Jahren 2001–2002 und 2012–2013 von 4,1% (SE: 0,15) auf 9,5% (SE: 0,27) signifikant erhöht hat (p<0,05). Diese statistisch signifikante Zunahme zeigt sich auch in soziodemographischen Untergruppen (Geschlecht, Alter, Rasse, Bildung, Familienstand, Einkommen, städtischer/ländlicher Region). Die 12-Monats-Prävalenz der Cannabisabhängigkeit (diagnostiziert nach DSM-IV) betrug 1,5% (SE: 0,08) in der Erhebung von 2001–2002 und stieg auf 2,9% (SE: 0,13) in den Jahren 2012–2013 (p <0,05). Mit nur wenigen Ausnahmen war die Zunahme dieser Prävalenzzahlen auch in den verschiedenen soziodemographischen Untergruppen statistisch signifikant (p <0,05), der Anteil der Menschen mit einer Cannabisabhängigkeit unter allen Cannabiskonsumenten sank jedoch statistisch signifikant. Da das Risiko für eine Cannabisabhängigkeit unter den Konsumenten nicht gestiegen ist, sei die größere Prävalenzrate der Cannabisabhängigkeit auf die Zunahme an Cannabiskonsumenten in der amerikanischen Gesellschaft zurückzuführen, so die Autoren.

Blanco et al. (2016)

Blanco et al. (2016) untersuchen im Rahmen der repräsentativen Bevölkerungsstudie „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)“ Variablen, die das Fortschreiten von Cannabiskonsum zu cannabisbezogenen Störungen – diagnostiziert nach DSM-IV, APA (1994) – beeinflussen [Erhebungswelle 2 (2004–2005); n = 34.653 Teilnehmer]. Die Längsschnittstudie ist von akzeptabler methodische Qualität (SIGN 2015) und erhielt einen Evidenzgrad 2 (OCEBM 2011) (► Abschn. 3.7).

Die Autoren berechneten verschiedene statistische Modelle. Cannabiskonsum (Welle 1) war statistisch signifikant mit einer späteren cannabisbezogenen Störung assoziiert (aOR 9,5; 95% KI 6,4–14,1). Insgesamt 14,1% der Personen, die während der 1. Erhebungswelle einen Cannabiskonsum im letzten Jahr bejahten, erfüllten die Kriterien für Cannabismissbrauch in Welle 2, und 5,1% erfüllten die Kriterien einer Abhängigkeit. Im Vergleich dazu erfüllten 0,7% der Personen, die während der 1. Erhebungswelle keinen Cannabiskonsum im letzten Jahr hatten, die Kriterien für Cannabismissbrauch in Welle 2, und 0,2% erfüllten die Kriterien einer Abhängigkeit. In den Analysen wurde nach konfundierenden Variablen kontrolliert.

Chen et al. (2005)

In dieser repräsentativen Bevölkerungsstudie von n = 114.241 US Bürgern (≥12 Jahre alt) (US National Household Survey on Drug Abuse, NHSDA) wurden ebenfalls die Abhängigkeitsraten von Cannabis erhoben. Von allen aktuellen Konsumenten (d. h. Personen, die Cannabis in den letzten 24 Monaten gebrauchten), entwickelten 3,9% nach dem ersten Konsum (Median: 1 Jahr) eine Abhängigkeit. Von allen Personen, die Cannabis vor mehr als 24 Monaten zum ersten Mal konsumierten und die in den letzten 12 Monaten immer noch aktive Konsumenten waren, entwickelten 9,9% eine Abhängigkeit.

Compton et al. (2004)

Die Autorengruppe führte eine aggregierte Analyse von 2 großen amerikanischen Surveys durch: die des National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES) aus dem Jahr 1991 (n = 42.862 Probanden) und die der NESARC-Studie (n = 41.093 Probanden) aus dem Jahr 2002 (s. oben). Die Prävalenzrate der Cannabisabhängigkeit betrug 1,2% im Jahr 1991 und 1,5% im Jahr 2002.

Die größte Zunahme zeigte sich bei den jungen afroamerikanischen Männern und Frauen (p <0,001) und bei den lateinamerikanischen Männern (p = 0,006). Der Anstieg des Anteils an Menschen mit einer Cannabisabhängigkeit unter den Cannabiskonsumenten wurde unabhängig von einer selbstberichteten Zunahme in der Frequenz

oder Quantität des Cannabiskonsums festgestellt ($p = 0{,}002$). Die Autoren interpretierten dieses Faktum im Zusammenhang mit der Zunahme an THC in Cannabisprodukten zwischen 1991 und 2002.

Insgesamt muss kritisch angemerkt werden, dass alle oben genannten Prävalenzangaben aus einer limitierten Anzahl an US-Studien stammen, die mittlerweile bis zu 26 Jahre alt sind und beträchtlich hinsichtlich der Altersgruppen variierten. Diese Mängel schränken die Güte und Generalisierbarkeit der Prävalenzschätzer der Cannabisabhängigkeit beträchtlich ein.

„Global Burden of Disease"-Studie

Die im Rahmen der „Global Burden of Disease"-Studie entstandenen Metaanalysen (n = 5 Berichte) wurden als methodisch akzeptabel (+) (SIGN 2015) bewertet. Der Evidenzgrad wurde für 4 dieser Arbeiten (Degenhardt et al. 2013a, b; Degenhardt und Hall 2001, Hall 2012) mit 2 eruiert (OCEBM 2011).

Degenhardt et al. (2011)

Das erste systematische Review der Forschungsgruppe fasst n = 1.859 Berichte, publizierte Artikel und anderweitige Literaturquellen zum Konsum unterschiedlicher psychotroper Substanzen (z. B. nationale Regierungsberichte oder Angaben von nichtstaatlichen Organisationen) zusammen. Die Datenlage beinhaltet Belege des Cannabiskonsums aus 201 von insgesamt 229 Ländern/Regionen (Degenhardt et al. 2011) (99% der Weltbevölkerung im Alter von 15–64 Jahren). Systematisch erhobene epidemiologische Daten zum Cannabiskonsum liegen laut der Analyse von Degenhardt et al. (2013b) aus 108 Ländern/Regionen vor (85% der Weltbevölkerung). Etwa 70% dieser Daten wurden vor dem Jahr 2007 erhoben.

Degenhardt und Hall (2012)

Die Datenanalysen zeigen, dass Cannabis häufiger von Männern als von Frauen konsumiert und die höchste Konsumprävalenz im jungen Erwachsenenalter erreicht wird, wonach sie kontinuierlich abnimmt (Degenhardt und Hall 2012). Untersuchungen aus Ländern mit hohem Einkommen zeigen gehäuft eine bestimmte zeitliche Reihung im Drogenkonsum, beginnend mit Alkohol und Tabak, gefolgt von Cannabis und schließlich von weiteren illegalen Drogen. Allerdings wurde diese zeitliche Abfolge nicht konsistent in allen Ländern gefunden (Degenhardt und Hall 2012).

Degenhardt et al. (2011)

Zu Cannabisabhängigkeit wurden in den letzten 20 Jahren aus 7 Regionen der Welt Prävalenzraten berichtet (n = 4 nationale Daten, n = 3 regionale Daten). Bis dato liegen hiermit Informationen von 1/4 der Weltbevölkerung im Alter von 15–65 Jahren vor. Angaben für die Lebenszeitprävalenz der Cannabisabhängigkeit liegen aus 3 Ländern vor:

- 3,1% für Deutschland (Jahr 2005; 24- bis 34-Jährige),
- 3,6% Neuseeland (Jahr 2000; 18- bis 23-Jährige) und
- 1,3% für Großbritannien (Jahr 2004; 15-Jährige und älter).

12-Monats-Prävalenzraten der Cannabisabhängigkeit liegen aus 7 Ländern vor und variieren zwischen 0,4% (Deutschland, 2004; 18- bis 64-Jährige) und 9,0 (Neuseeland, 2000; 26-Jährige) (Degenhardt et al. 2011). Die Punktprävalenz der Cannabisabhängigkeit (d. h. die Fälle zu einem bestimmten Stichtag) wurde im Rahmen des „Global Burden of Disease"-Projekts geschätzt und variiert beträchtlich von 0,08% in Westafrika bis 0,68% in Australien/Asien. Hierbei handelt es sich um alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenzschätzer.

Degenhardt et al. (2013b)

Auf diesen Schätzungen basierend wurde für das Jahr 2013 eine Gesamtzahl von weltweit 13 Millionen Cannabisabhängige hochgerechnet (0,19%, 95% KI: 0,17–0,21) (Degenhardt et al. 2013b).

Degenhardt et al. (2013a)

Regionen mit hohem Einkommen (Australien, Westeuropa, Nordamerika und asiatisch-pazifischer Raum mit hohem Einkommen, südliches Lateinamerika) zeigten, ähnlich wie beim Cannabiskonsum, mit 0,26–0,68% deutlich höhere Prävalenzraten von Cannabisabhängigkeit als Regionen mit mittlerem oder niedrigem Einkommen (0,08–0,23%). Männer sind mit 0,23% häufiger von einer Cannabisabhängigkeit betroffen als Frauen mit

0,14%. In Westeuropa liegen die entsprechenden Prävalenzraten bei 0,46% für Männer und 0,26% für Frauen. Am häufigsten tritt eine Cannabisabhängigkeit im Alter von 20–24 Jahren auf und sinkt danach kontinuierlich ab (Degenhardt et al. 2013a).

Die Studie birgt jedoch auch Unsicherheiten: Teilweise ist in den Metaanalysen nicht klar nachvollziehbar, welche Einzelstudien eingeschlossen wurden oder ob diese methodische Mängel und Heterogenität in den Zielgruppen und Erhebungsinstrumenten enthielten. Kritisch erwähnt werden soll an dieser Stelle auch, dass alle Schätzungen aus einer limitierten Anzahl an Studien stammen, die mittlerweile 13–17 Jahre alt sind und hinsichtlich des Settings (Bevölkerungsfragen, Schulsurveys) und des Alters der befragten Stichproben variierten. Diese Aspekte schränken die Güte der Prävalenzschätzer der Cannabisabhängigkeit ein und spiegeln möglicherweise nicht das aktuelle Bild bezüglich des Konsumverhaltens in der Bevölkerung wider.

Welche Risikofaktoren gibt es für die Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit?

Zu diesem Themenbereich wurden im Rahmen der globalen Recherche nach systematischen Reviews 2 systematische Reviews identifiziert: Bei dem ersten Review handelt es sich um die oben bereits beschriebene Studie „Health Effects of Cannabis and Cannabinoids" (National Academies of Sciences 2017). Sie wurde methodisch als akzeptabel (+) (SIGN 2015) bewertet. Der Evidenzgrad wurde mit 2 bewertet (OCEBM 2011). Die Übersichtsarbeit untersuchte mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines problematischen Cannabiskonsums. Sie identifizierte 2 systematische Reviews und 26 Einzelstudien. Eine zweite Übersichtsarbeit (Peters et al. 2012) analysierte die spezifischen Effekte von Cannabinoiden und Nikotin bei der Entwicklung von Cannabis- und Tabakabhängigkeit. Sie wurde methodisch als akzeptabel (+) (SIGN 2015) bewertet. Der Evidenzgrad wurde mit 2 bewertet (OCEBM 2011).

Biologisches Geschlecht

National Academies of Sciences (2017)

Das systematische Review der National Academies of Sciences (2017) identifizierte hier keine systematischen Reviews, aber Daten von 4 Kohortenstudien aus den USA, die das Geschlecht als möglichen Risikofaktor für die Entwicklung eines problematischen Cannabiskonsums untersuchten.

Grant et al. (2006)

Grant et al. (2006) führten eine Latent-Class-Analyse mit den Daten der „National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLASE)"-Studie (n = 42.862) durch. Es wurden 4 verschiedene Klassen gebildet:

- „nicht betroffen/leicht problematischer Konsum",
- „problematischer Konsum/Missbrauch",
- „Missbrauch/moderate Abhängigkeit" und
- „schwerer Missbrauch/Abhängigkeit".

In der Gruppe, die mindestens 12× in ihrem Leben Cannabis konsumierten, waren Frauen häufiger in der Gruppe „nicht betroffen/leicht problematischer Konsum" und seltener in die Kategorie „Missbrauch/moderate Abhängigkeit" eingestuft als Männer (8% vs. 14%). In der Kategorie „schwerer Missbrauch/Abhängigkeit" waren 3% der Frauen und 6% der Männer. Männer berichteten deutlich häufiger einen riskanten Cannabiskonsum als Frauen. Frauen in der Gruppe „Missbrauch/moderate Abhängigkeit" berichteten dafür häufiger von 4 oder mehr vorliegenden Abhängigkeitssymptomen als Männer.

Diese Unterschiede könnten entweder bedeuten, dass die Symptomatik der Cannabisabhängigkeit bei den Geschlechtern unterschiedlich ausgeprägt ist oder aber, dass es einen Unterschied in der Bereitschaft gibt, diese Symptome zu berichten (National Academies of Sciences 2017).

Haberstick et al. (2014b)

Haberstick et al. (2014b) analysierten die Daten der 4. Erhebungswelle der National Longitudinal Study of Adolescent Health (n = 15.500, Alter 24–32 Jahre, interviewt in den Jahren 2008–2009). Teilnehmer,

die in einem Screening einen Schwellenwert für Cannabiskonsum überschritten, wurden auch nach den DSM-IV für Cannabismissbrauch und Abhängigkeit befragt. Um Geschlechtsunterschiede zu untersuchen, wurden Hazard Ratios für Cannabisabhängigkeit berechnet. Es zeigte sich ein Zusammenhang mit der Variable „männliches Geschlecht" und dem Vorliegen einer Diagnose „Cannabismissbrauch" (OR 1,8; 95% KI 1,3–2,5) bzw. „Cannabisabhängigkeit" (OR 1,4; 95% KI 1,1–1,8). Andere soziodemographische Daten korrelierten nicht mit dem Vorliegen dieser Diagnosen.

Cougle et al. (2016), Chen et al. (2005)

Im Rahmen der „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)"-Studie (Cougle et al. 2016) wurde das biologische Geschlecht ebenfalls als Faktor untersucht. Die Variable „männliches Geschlecht" war leicht mit dem Fortschreiten des Cannabiskonsums (wöchentlich, nichtabhängig) zu einer Cannabisabhängigkeit assoziiert, wurde jedoch nicht statistisch signifikant (OR = 1,17; 95% KI 0,75–1,81).

In den Analysen der Daten des „National Household Survey on Drug Abuse" aus dem Jahr 2001–2002 (n = 11.241 Teilnehmer im Alter von 12 Jahren und älter) (Chen et al. 2005) entwickelten jeweils 3,9% der Männer und Frauen 24 Monate nach dem Konsumbeginn eine Cannabisabhängigkeit. Dies legt kein unterschiedliches Risiko für eine Abhängigkeitsentwicklung in diesem kurzen Zeitraum nahe (p = 0,97).

Alter bei Beginn des Cannabiskonsums

National Academies of Sciences (2017)

Die Übersichtsarbeit identifizierte hier keine systematischen Reviews, aber 4 Einzelarbeiten aus den USA, Australien und Neuseeland sowie Deutschland, die die Charakteristika des Cannabiskonsums als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines problematischen Cannabiskonsums untersuchten. Vier dieser Arbeiten stammen aus der Longitudinalen „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)"-Studie.

Chen et al. (2005)

Auf den Daten des „National Household Survey on Drug Abuse" basierend (Erhebung: 2001–2002; n = 11.241 Teilnehmer im Alter von 12 Jahren und älter) konnten die Autoren zeigen, dass Cannabiskonsumenten, die in der Jugend mit dem Konsum begannen, ein deutlich höheres Abhängigkeitsrisiko hatten als Erwachsene mit einem Konsumbeginn nach dem 21. Lebensjahr. Die Autoren fanden einen starken Zusammenhang zwischen dem Konsumbeginn zwischen 11 und 13 Jahren und dem relativen Risiko für eine Cannabisabhängigkeit (aRR: 10,8; 95% KI 2,5–47,1). Die geschätzten Risk Ratios für eine Cannabisabhängigkeit lagen bei 12,0 (95% KI 2,9–50,3), wenn der Konsumbeginn im Alter von 14 oder 15 Jahren stattfand.

Silins et al. (2014)

Eine integrierte Auswertung von 3 Längsschnittstudien aus Australien und Neuseeland („Australian Temperament Project", „Christchurch Health and Development Study", „Victorian Adolescent Health Cohort Study" untersuchte die Bedeutung der Konsumintensität von Cannabis vor dem Alter von 17 Jahren und einer späteren Abhängigkeitsentwicklung (bis zum Alter von 30 Jahren). Es zeigte sich, dass der frühe, tägliche Cannabiskonsum deutlich und signifikant das Risiko für eine Cannabisabhängigkeit erhöhte (n = 2.675; aOR: 17,95, 95% KI 9,44–34,12). Die Vergleichsgruppe waren Nichtkonsumenten zur Basiserhebung. Die Studie erfasste und kontrollierte 53 Kovariaten, die einen möglichen Einfluss auf die Zusammenhänge haben könnten.

Perkonigg et al. (2008)

Im Rahmen der longitudinalen Bevölkerungsstudie „Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP)" aus Deutschland (n = 3.021, Alter 14–24 Jahre) wurden Cannabiskonsum und die Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht. In der Basiserhebung erfüllten 1,5% aller interviewten Kinder und Jugendlichen die DSM-IV-Kriterien einer Cannabisabhängigkeit. In der Gruppe der Cannabiskonsumenten betrug der Anteil mit Abhängigkeit 4,5%. Nach 10 Jahren betrug der Anteil an Cannabisabhängigen 6,1% unter denen,

die zur Basiserhebung Cannabis konsumierten. Die Autoren schlussfolgerten, dass Cannabiskonsum zu einem frühen Zeitpunkt im Leben die Vulnerabilität für eine spätere Cannabisabhängigkeit erhöht.

Behrendt et al. (2009)

Behrendt et al. (2009) untersuchten die Wahrscheinlichkeit und Geschwindigkeit einer Abhängigkeitsentwicklung von Cannabis, Nikotin und Alkohol im Zusammenhang mit dem Alter des Erstkonsums. Die Analysen basieren auf derselben Studie wie Perkonigg et al. (2008) und verwendeten Daten, die über einen 10-Jahres-Zeitraum erhoben wurden.

Die bedingte Wahrscheinlichkeit eines substanzspezifischen Übergangs von Konsum zu Abhängigkeit war für Nikotin am größten (36,0%) und für Cannabis am niedrigsten (18,3% Missbrauch, 11,2% Abhängigkeit). Dazwischen lag Alkohol (25,3% Missbrauch, 12,2% Abhängigkeit). Die Autoren zeigten mit ihrer Studie ebenfalls, dass ein niedriges Einstiegsalter in den Substanzkonsum ein Risikofaktor für eine spätere Abhängigkeitsentwicklung war. Ein höheres Einstiegsalter war mit einer schnelleren Abhängigkeitsentwicklung assoziiert. Diese Befunde galten jedoch nicht für Cannabis: Hier war die Abhängigkeitsentwicklung bei jüngeren Erstkonsumenten schneller.

Konsumhäufigkeit

National Academies of Sciences (2017)

Die Übersichtsarbeit identifizierte hier keine systematischen Reviews, aber eine Einzelarbeit (Cougle et al. 2016) aus den USA.

Cougle et al. (2016)

Auf dem Datensatz der „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)"-Studie basierend (Ersterhebung: n = 43.093 Teilnehmer; Befragung nach 3 Jahren: 34.653 Teilnehmer) explorierten die Autoren die Funktion der Konsumhäufigkeit von Cannabis bei der Abhängigkeitsentwicklung (▶ Abschn. 3.7). Von n = 435 nicht abhängigen Probanden mit wöchentlichem Cannabiskonsum (Welle 1) entwickelten 9,7% nach 3 Jahren (Welle 2) erstmals eine Cannabisabhängigkeit (Inzidenz). Eine Zunahme des Cannabiskonsums pro Tag konnte die Abhängigkeitsentwicklung in den prospektiven Analysen leicht vorhersagen (OR 1,08; 95% KI 1,04–1,13). Die Analyse der querschnittlichen Daten von Welle 1 zeigten, dass 8% (n = 1.603) der Personen, die mindestens 1× im letzten Jahr Cannabis konsumierten, eine Abhängigkeit entwickelten. Unter wöchentlichen Cannabiskonsumenten betrug der Anteil 17% (n = 671), bei täglichen Cannabiskonsumenten 18,8% (n = 227).

Multipler Substanzkonsum

National Academies of Sciences (2017)

Das systematische Review identifizierte hier keine systematischen Reviews, aber Daten von 2 Kohortenstudien aus den USA (Chen et al. 2005; Cougle et al. 2016), die anderen Substanzkonsum als möglichen Risikofaktor für die Entwicklung eines problematischen Cannabiskonsums untersuchte. Das systematische Review von Peters et al. (2012) widmete sich speziell der Frage des gemeinsamen Konsums von Cannabis und Tabak auf die Abhängigkeitsentwicklung von Tabak und Cannabis. Die Ergebnisse werden unten dargestellt.

Chen et al. (2005)

Die Autoren untersuchten, ob anderer Konsum von psychotropen Substanzen das Risiko für die Entwicklung eines problematischen Cannabiskonsums erhöht. Es werden die Daten des „National Household Survey on Drug Abuse" aus dem Jahr 2001–2002 (n = 11.241 Teilnehmer im Alter von 12 Jahren und älter) analysiert. Innerhalb von 24 Monaten verdoppelte sich die Rate der Cannabisabhängigkeit bei erstmaligen Cannabiskonsumenten, wenn diese bereits Konsumerfahrung mit 3 oder mehr Substanzen hatten (Alkohol, Tabak, andere Drogen) (aRR: 2,2; 95% KI, 1,1–4,3; p = 0,03).

Cougle et al. (2016)

Auf dem Datensatz der „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)"-Studie basierend (Ersterhebung: n = 43.093 Teilnehmer; Befragung nach 3 Jahren: 34.653 Teilnehmer) explorierten die Autoren die Funktion einer bereits vorliegenden Alkohol- oder

Tabakabhängigkeit. Beide Diagnosen konnten keine Progression von Cannabiskonsum zur Cannabisabhängigkeit vorhersagen (Alkoholabhängigkeit: OR: 0,88; 95% KI 0,58–1,32; Tabakabhängigkeit: OR 0,77; 95% KI 0,52–1,13).

Peters et al. (2012)

Das systematische Review ging der Frage nach, wie sich der gemeinsame Konsum von Cannabis und Tabak im Vergleich zum Einzelkonsum auf die Abhängigkeitsentwicklung von Tabak und Cannabis auswirkt. Die Studie inkludierte 28 Arbeiten, n = 16 Studien untersuchen die Diagnosen „Cannabismissbrauch und -abhängigkeit" und „Tabakabhängigkeit", n = 4 Studien psychosoziale Probleme der Probanden, und n = 11 Studien untersuchten die Ergebnisse von Behandlungen.

Die Ergebnisse zu den psychosoziale Folgen wurden an anderer Stelle dargestellt (s. ► Abschn. 3.3).

Es wurden 11 Studien inkludiert, die den Zusammenhang von Cannabis- und Tabakkonsum und der Diagnose einer cannabisbezogenen Störung nach DSM-IV untersuchten. Ko-Konsumenten von Cannabis und Tabak verglichen mit ausschließlichen Cannabisnutzern zeigten konsistent höhere Raten von Cannabismissbrauch (Agrawal und Lynskey 2009; Agrawal et al. 2009; Degenhardt und Hall 2001; Timberlake 2009) und mehrheitlich auch von Cannabisabhängigkeit (Agrawal und Lynskey 2009; Coffey et al. 2003; Degenhardt und Hall 2001; Patton et al. 2006; Swift et al. 2008; Timberlake 2009) verglichen mit ausschließlichen Cannabisnutzern.

Auch die Schwere der Störung scheint durch den gleichzeitigen Konsum von Cannabis und Nikotin beeinflusst zu sein. Eine US-amerikanische Studie an n = 481 Teilnehmern im Alter von 17–35 Jahren zeigte, dass gleichzeitiger Ko-Konsum mit 5 Abhängigkeitssymptomen, reiner Cannabiskonsum aber nur mit einem Abhängigkeitssymptom assoziiert war. In einer epidemiologischen Querschnittstudie an einer Stichprobe von n = 1.603 US-Amerikanern (Agrawal et al. 2008b) berichteten Ko-Konsumenten mehr Cannabisentzugssymptome als reine Cannabisraucher und hatten auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für Entzugssymptome in den letzten 12 Monaten.

Der Cannabiskonsum war bei abhängigen Ko-Konsumenten, die sich in Therapie befinden, persistenter. Das zeigte sich darin, dass sie länger brauchten, um ihren Cannabiskonsum zu verändern (Gray et al. 2011), seltener cannabisnegative Urinproben hatten und eine Abstinenz über statistisch signifikant weniger Wochen durchhielten als reine Cannabisraucher (de Dios et al. 2009).

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass es konsistente, aber noch nicht ausreichende Befunde dazu gibt, dass der gemeinsame Konsum von Cannabis und Tabak – im Vergleich zu reinem Cannabisgebrauch – verstärkend auf die Häufigkeit von Cannabismissbrauch und Cannabisabhängigkeit, auf die Anzahl der Abhängigkeitssymptome sowie auf die Anzahl von Cannabisentzugssymptomen wirkt und negativ mit dem Erfolg einer Cannabisentwöhnung assoziiert ist.

Inkonsistenter sind die Studienergebnisse zum Einfluss des gleichzeitigen Konsums von Cannabis und Tabak auf die Tabakabhängigkeit. Während eine US-amerikanische Kohortenstudie an n = 3.787 weiblichen Zwillingen statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten für eine Nikotinabhängigkeit bei regelmäßigen Rauchern mit Cannabisgebrauch (Lebenszeit) berichtete (Agrawal et al. 2008a), fand eine Kohortenstudie unter n = 5.963 adoleszenten US-Amerikanern einen solchen Zusammenhang nur bei stärkerem Cannabiskonsum (>10×) in der Adoleszenz oder im letzten Monat gepaart mit Nikotinkonsum im jungen Erwachsenenalter und begrenzt auf die Altersspanne von 23–27 Jahren (Timberlake et al. 2007). Bei jüngeren oder älteren Teilnehmern war der Ko-Konsum nicht mit erhöhter Tabakabhängigkeit assoziiert.

Ähnlich eingeschränkte Ergebnisse erbrachte eine australische Längsschnittstudie, die einen selektiven, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen täglichem Cannabiskonsum mit 21 Jahren und Nikotinabhängigkeit mit 24 Jahren fand (Patton et al. 2005), nicht jedoch für andere Konsummuster mit 21 Jahren als auch nicht für adoleszenten Cannabisgebrauch (Degenhardt et al. 2010; Patton et al. 2005).

Von insgesamt 8 Studien, die den Erfolg von (Tabak-)Rauchentwöhnung bei Tabak- und Ko-Konsumenten untersuchten, fanden n = 3 Stu-

dien keine Erfolgsunterschiede in beiden Konsumentengruppen (Humfleet et al. 1999; Metrik et al. 2011; Patton et al. 2005), während in n = 5 Studien mehr Schwierigkeiten bei der erfolgreichen Tabakentwöhnung bei Ko-Konsumenten im Vergleich zu reinen Tabakrauchern beobachtet wurden (Abrantes et al. 2009; Ford et al. 2002; Gourlay et al. 1994; Haskins et al. 2010; Stapleton et al. 2009).

Die inkonsistenten Befunde im Zusammenhang mit Nikotinabhängigkeit können nach der Analyse von Peters et al. (2012) möglicherweise durch die heterogene Erfassung des Cannabiskonsums erklärt werden. Studien, die den Cannabiskonsum quantitativ statt dichotom erfassten, fanden stärkere Effekte bei intensiverem Cannabisgebrauch.

> **Die bisher verfügbare Evidenz legt nahe, dass der Ko-Konsum von Cannabis und Nikotin keinen Einfluss auf die Tabakabhängigkeit hat.**

Komorbide psychische Störungen

Die Übersichtsarbeit der National Academies of Sciences (2017) identifizierte hier 1 systematisches Review (Kedzior und Laeber 2014) und 6 Einzelarbeiten (5 davon stammen aus einer Längsschnittstudie).

Kedzior und Laeber (2014)

Die Studie wurde im Rahmen dieser Expertise bewertet und an anderer Stelle berichtet (► Abschn. 3.7). Die Autoren erstellten eine Metaanalyse von sehr guter methodischer Qualität (SIGN 2015). Diese basierte auf 15 Longitudinalstudien und 16 Querschnittstudien mit einem Gesamtstichprobenumfang von 112.000 Probanden. Aufgrund der Designs der inkludierten Studien wurde ein Evidenzgrad 3 vergeben (OCEBM 2011). Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Angststörungen [diagnostiziert nach dem Diagnostischem Manual Psychischer Störungen IV (APA 1994)] und Cannabiskonsum bzw. einer diagnostizierten Cannabisabhängigkeit (s. auch ► Abschn. 3.7). In Querschnittsanalysen wurde ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Vorliegen von Angststörungen (OR = 1,24; 95% KI: 1,06–1,45) sowie zwischen einer Cannabisabhängigkeit und dem Vorliegen von Angststörungen (OR = 1,68; 95% KI: 1,23–2,31) festgestellt.

Die Metaanalyse (n = 5 Längsschnittstudien) zeigte eine signifikante Korrelation zwischen primärem Cannabiskonsum und dem späteren Auftreten von Angststörungen (OR = 1,28; 95% KI: 1,06–1,54). In diesen Berechnungen wurden mögliche konfundierende Variablen (z. B. anderer Substanzkonsum, psychische Erkrankungen, demographische Variablen) kontrolliert. Die Heterogenität der Studien war moderat bis hoch. Eine der inkludierten prospektiven Studien erfasste Angst in der Baseline-Erhebung und Cannabiskonsum im Follow-up. Diese Arbeit fand keinen Zusammenhang (OR: 0,94; 95% KI 0,86–1,03). Cannabisabhängigkeit wurde nicht erfasst. Die Ergebnisse der Metaanalyse könnten darauf hinweisen, dass es einen Zusammenhang zwischen Angststörungen und Cannabisabhängigkeit gibt, aber Angst kein prädisponierender Faktor ist.

Feingold et al. (2016)

Feingold et al. (2016) untersuchten in ihrer prospektiven „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)“-Studie (Blanco et al. 2016; Cougle et al. 2016) den Zusammenhang von Cannabiskonsum, cannabisbezogenen Störungen und Angststörungen (diagnostiziert nach DSM-IV, APA (1994) (s. auch ► Abschn. 3.7). Die publizierten Ergebnisse basierten auf einer Ersterhebung (n = 43.093 Teilnehmer) und einer Befragung nach 3 Jahren (Erhebungswelle 2: n = 34.653 Teilnehmer). Die Berechnungen zeigten, dass primäre Angststörungen nicht statistisch signifikant mit einer erhöhten Inzidenz für cannabisbezogene Störungen assoziiert war (aOR 0,68; 95% KI 0,41–1,14).

Cougle et al. (2016)

Mit demselben Datensatz wie Blanco et al. (2016) und Feingold et al. (2016) führten die Autoren eine Prädiktorenanalyse für die Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit durch. Angststörungen [diagnostiziert nach DSM-IV, APA (1994)] zeigten sich dabei nicht als statistisch signifikanter Prädiktor bei Menschen, die in der Basiserhebung bereits Cannabis konsumierten.

Pacek et al. (2013)

Mit demselben Datensatz wie Blanco et al. (2016), Feingold et al. (2016) und Cougle et al. (2015) untersuchten die Autoren den Zusammenhang zwischen einer Major-Depression gemäß DSM-IV (APA 1994) und dem Auftreten einer cannabisbezogenen Störung, diagnostiziert zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach 3 Jahren. Depressionen waren statistisch signifikant mit dem späteren Auftreten einer Cannabisabhängigkeit (OR = 2,01; 95% KI: 1,09–3,68) assoziiert und auch mit dem Auftreten einer kombinierten Cannabis- und Alkoholabhängigkeit (OR = 5,23; 95% KI: 1,28–21,34). Statistisch signifikante Zusammenhänge zeigten sich auch nach Kontrolle von potenziell konfundierenden Variablen.

Cougle et al. (2016)

Mit demselben Datensatz wie Blanco et al. (2016), Feingold et al. (2016) Pacek et al. (2013) fanden die Autoren, dass in der Gruppe der nicht abhängigen Cannabiskonsumenten das Vorliegen einer depressiven Störung keine statistisch signifikante Vorhersagekraft für die Entwicklung einer späteren Cannabisabhängigkeit hatte (OR = 0,89; 95% KI: 0,58–1,38). Die sich scheinbar wiedersprechenden Befunde von Pacek et al. (2013) und Cougle et al. (2016), die aus derselben Erhebung stammen, lassen sich dahingehend erklären, dass unterschiedliche Probandengruppen („depressive Störungen" vs. „Diagnose einer Major-Depression"; „wöchentlicher Cannabiskonsum" vs. „Cannabiskonsum") untersucht wurden.

In der Gruppe der nicht abhängigen Cannabiskonsumenten hatte das Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung keine statistisch signifikante Vorhersagekraft für die Entwicklung einer späteren Cannabisabhängigkeit (OR = 0,91; 95% KI: 0,62–1,34). Das Vorliegen einer bipolaren Störung hatte ebenfalls keine statistisch signifikante Vorhersagekraft für die Entwicklung einer späteren Cannabisabhängigkeit (OR = 0,43; 95% KI: 0,35–0,52).

Hartz et al. (2014)

Im Rahmen des US Genomic Psychiatric Cohort-Programms wurden n = 9.142 multiethnische Teilnehmer mit den Diagnosen Schizophrenie, bipolare Störung und psychotische Symptomen oder schizoaffektive Störungen klinisch untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe (n = 10.195) verglichen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten Menschen mit einer chronischen psychotischen Störung ein erhöhtes Risiko für intensiven Cannabiskonsum (OR = 3,5; 95% KI 3,2–3,7). Das Risiko für Tabakkonsum (OR = 4,6; 95% KI, 4,3–4,9) und schweren Alkoholkonsums (OR = 4,0; 95% KI, 3,6–4,4) und Konsum von anderen Drogen (OR = 4,6; 95% KI, 4,3–5,0) war ebenfalls erhöht.

Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter

Die Übersichtsarbeit der National Academies of Sciences (2017) identifizierte hier 1 systematisches Review (Humphreys et al. 2013) und 7 Einzelpublikationen (Behrendt et al. 2012; Pingault et al. 2013; Hayatbakhsh et al. 2009; Boden et al. 2006; Wittchen et al. 2007; Coffey et al. 2003; Farmer et al. 2015). Die Kohortenstudien stammen aus den USA, Australien, Neuseeland und Deutschland. Sie untersuchten das Geschlecht, die Psychopathologie und andere Variablen als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines problematischen Cannabiskonsums.

Humphreys et al. (2013)

In diesem systematischen Review mit Metaanalyse zur *Behandlung von Kindern mit ADHS* wurden n = 15 Studien eingeschlossen, die das Risiko für den späteren Gebrauch von psychotropen Substanzen bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) untersuchten. Aus n = 9 Studien liegen Daten zu Cannabiskonsum, -missbrauch und -abhängigkeit vor. Die Stichproben bestanden zu 80% aus männlichen Probanden, die zum Zeitpunkt der Nachbefragung zwischen 15 und 26 Jahren alt waren. Die Metaanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Medikation mit Stimulanzien im Kinders- und Jugendalter und späterem Cannabismissbrauch oder -abhängigkeit (OR 1,01; 95% KI 0,68–1,50). Die Ergebnisse der Metaanalyse könnten darauf hinweisen, dass die Medikation mit Stimulantien bei ADHS während der Kindheit kein prädisponierender Faktor für eine spätere Cannabisabhängigkeit ist. Die Metaanalyse ergab Hin-

weise auf einen Publikationsbias und wies Heterogenität in den inkludierten 9 Studien auf.

Behrendt et al. (2012)

Die bereits oben beschriebene Münchner Längsschnittstudie (Behrendt et al. 2009; Perkonigg et al. 2008) an Kindern und Jugendlichen untersuchte verschiedenste Risikofaktoren für die Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit. Die Ergebnisse der Studie zeigten u. a., dass das Alter beim erstmaligen Alkohol- und Tabakkonsum mit anderen Risikofaktoren interagierte – z. B. das Risiko des Erstkonsumalters für Cannabis, externalisierende Störungen und elterlichen Alkoholkonsum. Alle Variablen trugen zu einem erhöhten Risiko für eine cannabisbezogene Störung bei.

Pingault et al. (2013)

Die populationsbasierte Längsschnittstudie (n = 1.803 Kinder, 814 männlichen Geschlechts) untersuchte über einen Zeitraum von 15 Jahren die Risiken durch *Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität und oppositionelles Verhalten* bei der Entwicklung von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit im frühen Erwachsenenalter. Die Kinder wurden hinsichtlich Verhaltensstörungen erstmals im Alter zwischen 6 und 12 Jahren von ihren Müttern und Lehrern eingeschätzt. Die Ergebnisse zeigten, dass im Alter von 21 Jahren 30,7% die diagnostischen Kriterien einer Nikotinabhängigkeit erfüllten, 13,4% die einer alkoholbezogenen Störung, 9,1% die einer cannabisbezogenen Störung und 2,0% die einer kokainbezogenen Störung.

Der einzige statistisch signifikante Prädiktor für eine Cannabisabhängigkeit war oppositionelles Verhalten (OR: 2,33; 95% KI: 1,40–3,87).

Hayatbakhsh et al. (2009)

Basierend auf den Daten der „Mater Hospital and University of Queensland Study of Pregnancy (MUSP)", einer populationsbasierten Geburtskohortenstudie, wurden Risikofaktoren im frühen Lebensalter untersucht, die möglicherweise mit Cannabiskonsum und der Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen (nach DSM-IV) im jungen Erwachsenenalter assoziiert sind. Insgesamt n = 2.493 junge Erwachsene nahmen am standardisierten, diagnostischen Interview (Composite International Diagnostic Interview, computerized version) in der Nachuntersuchung nach 21 Jahren teil. Prädiktoren wurden zwischen der Geburt und der Nacherhebung nach 14 Jahren erfasst.

Die Ergebnisse belegen, dass 51,4% der Stichprobe jemals Cannabis konsumiert hatten, 21,1% hatten im Lebenszeitraum einmal die Kriterien einer cannabisbezogenen Störung erfüllt. Männliches Geschlecht erhöhte das Risiko für eine cannabisbezogene Störung um den Faktor 2,5, aggressives oder delinquentes Verhalten im Kindesalter um den Faktor 5,4. Ein erhöhtes Risiko für cannabisbezogene Störungen hatten Jugendliche mit schlechten Schulleistungen im Alter von 14 Jahren (OR = 3,4; 95% KI 2,3–4,9). Eine Mutter mit Tabakkonsum (OR = 2,0; 95% KI 1,6–2,5) oder einen häufig wechselnden Familienstand zu haben (OR = 2,9; 95% KI 1,7–5,0), erhöhte ebenfalls das Risiko. Angst oder Depression im Kindesalter waren keine Risikofaktoren.

Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass der soziale Kontext, in dem die Kinder aufwachsen, einen starken Einfluss auf die Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen hatten.

Boden et al. (2006)

Basierend auf der prospektiven „Christchurch Health and Development Study" wurde eine Geburtskohorte des Jahres 1977 (n = 1.265) über 25 Jahre lang untersucht. Informationen über Drogenkonsummuster und Abhängigkeit wurden im Alter von 15–25 Jahre erhoben. Im Alter von 25 Jahren berichteten 76,7% der Kohorte Cannabiskonsum im Lebenszeitraum, 43,5% hatten mindestens eine einmalige Erfahrung mit einer anderen illegalen Substanz gemacht. 12,5% erfüllten die DSM-IV-Kriterien für Cannabisabhängigkeit und 3,6% die von anderen illegalen Substanzen.

Die primären Risikofaktoren für eine Abhängigkeitsentwicklung von Cannabis waren die Variablen „männliches Geschlecht" und „schlechte schulische Leistungen". Probanden mit 4 oder mehr der folgenden Risikofaktoren hatten eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, eine Cannabisabhängigkeit zu entwickeln:

- Substanzgebrauch im Freundeskreis,

- Eltern mit einer substanzbezogenen Störung,
- „novelty seeking“ (Neigung zur Suche nach Neuem),
- Tabakkonsum,
- sexueller Missbrauch im Kindesalter,
- Verhaltensprobleme.

Farmer et al. (2015)

Im „Oregon Adolescent Depression Project“ (n = 816 Teilnehmer) wurden u. a. die Prävalenz und das Ersterkrankungsalter von cannabisbezogenen Störungen erfasst. Es wurden 4 Befragungen zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr durchgeführt. Die gewichtete Lebenszeitprävalenz der cannabisbezogenen Störung vor dem 30. Lebensjahr betrug 19,1%. 81,8% der Betroffenen remittierten von dieser Störung. Die Rezidivrate betrug 27,7%, die höchste Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv trat in den 36 Monaten nach der erstmaligen Diagnosestellung auf. Das Lebenszeitrisiko für die Diagnose war bei Männern höher als bei Frauen.

Wittchen et al. (2007)

Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und problematischem Cannabiskonsum wurden in der oben beschriebenen Münchner Längsschnittstudie an Kindern und Jugendlichen (n = 1.395) untersucht (Behrendt et al. 2009, 2012; Perkonigg et al. 2008). Eine prospektive Analyse zeigte, dass affektive Störungen (OR 2,5; 95% KI 1,3–4,7), bipolare Störungen (Hypomanie und Manie) (OR 2,5; 95% KI 1,3–4,7), aber nicht Dysthymie (OR = 2,3; 95% KI 0,7–6,7) eine Abhängigkeitsentwicklung von Cannabis vorhersagten.

Generalisierte Angststörungen (OR 3,9; 95% KI 1,1–13,8) und spezifische Phobien (OR 1,8; 95% KI 1,1–3,0) waren ebenfalls statistisch signifikante Prädiktoren, nicht jedoch die Diagnosen Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und Panik/Angststörungen.

Coffey et al. (2003)

In dieser Australischen Longitudinalstudie (n = 2.032 Teilnehmer) wurden Jugendliche 4-mal im Alter von 14–17 Jahren und erneut im Alter von 20 Jahren untersucht. Psychiatrische Komorbidität zeigte sich nicht als statistisch signifikanter Prädiktor für eine Cannabisabhängigkeit (linearer Effekt, p = 0,26). Variablen, die unabhängig voneinander diese Diagnose vorhersagen konnten waren:

- männliches Geschlecht (OR = 2,6; p <0,01),
- regelmäßiger Cannabiskonsum im Jugendalter (ohne gleichzeitig vorliegenden, problematischen Alkoholkonsum) (wöchentlicher Konsum: OR = 4,9; p <0,01; täglicher Konsum: OR = 4,6; p = 0,02),
- andauerndes antisoziales Verhalten (linearer Effekt, p = 0,03) und
- andauernder Tabakkonsum (linearer Effekt, p = 0,03).

Farmer et al. (2015)

Farmer et al. (2015) untersuchten im Rahmen des „Oregon Adolescent Depression Project“ (n = 816 Teilnehmer) die Funktion des biologischen Geschlechts bei der Genese von Cannabisabhängigkeit. Es wurden 4 Befragungen zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr der Teilnehmer durchgeführt. Die gewichtete Lebenszeitprävalenz der cannabisbezogenen Störung vor dem 30. Lebensjahr betrug 19,1%. 81,8% der Betroffenen remittierten von dieser Störung. Männer remittierten signifikant später als Frauen (Männer: 41,2 Monate, Frauen: 24,2 Monate, SD: 24,8; SD: 41,2 Monate; p = 0,006). Beim Wiederauftreten der Erkrankung zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern (Männer: 30,0%; Frauen: 25,4%; p = 0,564).

Globale Krankheitslast durch cannabisbezogene Störungen

Im Rahmen dieser Expertise wird die aktuelle wissenschaftliche Studienlage zu gesundheitlichen, psychischen und sozialen Risiken durch verschiedene Cannabiskonsummuster analysiert (s. auch ► Abschn. 3.1.7, ► Abschn. 3.2, ► Abschn. 3.3, ► Abschn. 3.4, ► Abschn. 3.6, ► Abschn. 3.7).

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Publikationen dargestellt, die in der vorliegenden systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden und im Rahmen der „Global Burden of Disease“-Studie entstanden sind (Degenhardt et al. 2011; Degenhardt et, 2013a; Degenhardt et al. 2013b; Degenhardt und Hall 2012). Sie hatten zum Ziel, die weltweite Krankheitsbelastung durch can-

nabisbezogene Störungen abzuschätzen. Die Analysen der „Global Burden of Disease"-Studie (Degenhardt et al. 2013a; Degenhardt und Hall 2012) erbrachten keine epidemiologischen Hinweise für eine erhöhte Mortalität durch Cannabisabhängigkeit.

Zum Vergleich der Belastung und der gesundheitlichen Folgen verschiedener Krankheiten werden im Global Burden of Disease Projekt Berechnungen angestellt, die die Lebensjahre ermittelten, die aufgrund krankheitsbedingter erhöhter Mortalität verloren werden („years of life lost", YLL) oder die mit Beeinträchtigungen gelebt werden müssen, die durch die Erkrankung selbst oder durch deren Folgen verursacht wurden („years of life lived with disability", YLD). Aus beiden Kalkulationen ergab sich ein Gesamtwert, der eine Aussage zum „Grad der Beeinträchtigung in Lebensjahren" gibt („disability adjusted life-years", DALYs), der zwischen verschiedenen Krankheiten Vergleiche erlaubt.

Die aktuellsten Berechnungen aus dem Jahr 2010 zeigten, dass Cannabisabhängigkeit mit 2 Millionen DALYs 0,08% der globalen Gesundheitsbelastung darstellte (Degenhardt et al. 2013a) und 10,3% der Krankheitsbelastung durch Abhängigkeit von illegalen Drogen (Degenhardt et al. 2013b). Die Gesamtbelastung durch Cannabisabhängigkeit (DALY) war laut dieser Berechnungen im globalen Vergleich höher als für Kokainabhängigkeit und in den Ländern mit hohem Einkommen (Australien, Nordamerika und Westeuropa), die über bessere epidemiologische Daten verfügten, auch höher als für Amphetaminabhängigkeit (Degenhardt et al. 2013a).

Alle DALYs entsprechen den Lebensjahren, die mit Beeinträchtigungen gelebt werden müssen (YLDs), da keine erhöhte Mortalität, und damit YLLs, angenommen wurde. Die YLDs aufgrund von Cannabisabhängigkeit entsprachen 12,5% aller YLDs durch Abhängigkeit von illegalen Drogen sowie 0,27% aller globalen YLDs (Degenhardt et al. 2013 Plos). Die meisten YLDs durch eine Cannabisabhängigkeit zeigten sich in der Altersspanne von 20–24 Jahren (durchschnittlich 33,5%, bei Männern sogar 64,3%), was dem konsistent gefundenen Altersmuster bei der Abhängigkeit von illegalen Drogen entsprach: starker Anstieg der DALYs zwischen 15–24 Jahren, Peak zwischen 20 und 30 Jahren, gefolgt von einem kontinuierlichen Abfall, wobei der steilste Abfall bei Cannabisabhängigkeit gefunden wurde (Degenhardt et al. 2013a, b).

Global betrachtet war die Gesundheitsbelastung durch illegale Drogen in Regionen mit hohem Einkommen proportional höher (Degenhardt et al. 2013b). Zur Beurteilung der potenziell stärksten gesundheitsschädlichen Effekte von illegalem Drogenkonsum wurden 4 Haupteffekte unterschieden (Degenhardt und Hall 2012):

Akut toxische Effekte (tödliche Überdosierung)

Für Cannabis wurden keine Hinweise aus der Literatur für Todesfälle durch Überdosierung gefunden, weshalb kein akut toxischer Effekt von Cannabis angenommen wurde. Der biologische Grund hierfür liegt wahrscheinlich an einer vergleichsweisen geringen Expression der Cannabinoidrezeptoren in Gehirnarealen mit hoher Relevanz für lebenserhaltende Prozesse, wie beispielsweise dem Hirnstamm, auch wenn die Rolle des CB1- und des CB2-Rezeptors im Hirnstamm noch nicht abschließend geklärt ist (Baek et al. 2008; Iversen 2003). Dieser Zusammenhang wird in ► Kap. 1 und ► Abschn. 3.2 anhand der aktuellen Evidenzlage separat betrachtet.

Akute Auswirkungen der Cannabisintoxikation

Ein Zusammenhang zwischen akuter Cannabisintoxikation und vermehrter Beteiligung an Verkehrsunfällen wurde von der Projektgruppe in repräsentativen populationsbasierten Studien, Querschnitts- oder Fall-Kontroll-Studien gefunden (Übersicht in Hall und Degenhardt 2009; Hall et al. 2001; Kelly et al. 2004). Eine Schätzung der Effektgröße wurde in der Arbeit von Degenhardt und Hall (2012) allerdings nicht durchgeführt. An dieser Stelle soll auf ► Abschn. 3.4 in dieser Expertise verwiesen werden, in dem die aktuellsten Studien zur Fahrsicherheit und das Verkehrsunfallrisiko in Zusammenhang mit Cannabiskonsum separat untersucht wurden.

Die „Global Burden of Disease"-Studie fand verschiedene Befunde aus experimentellen und kontrollierten klinischen Studien, die eine erhöhte

Rate psychotischer Symptome durch Cannabiskonsum belegen (OR: 2–3) (Hall und Degenhardt 2009, Hall et al. 2001, Degenhardt et al. 2001).

Abhängigkeitspotenzial (Lebenszeitrisiko)

Degenhardt und Hall (2012) schätzten das Lebenszeitrisiko, eine Cannabisabhängigkeit zu entwickeln, auf 9%. Diese Rate war im Vergleich zu anderen illegalen Drogen niedriger (z. B. Amphetamin 11%, Kokain 16%, Opioide 23%), hatte jedoch angesichts der höheren Prävalenzraten der Cannabisabhängigkeit im Vergleich zu denen der anderen illegalen Substanzen sowie der höheren Behandlungsraten eine gesundheitsrelevante Bedeutung für die Bevölkerung.

Gesundheitsschädliche Folgen aufgrund von chronischem, regelmäßigem Konsum

Zur Beurteilung der gesundheitlichen Schäden durch regelmäßigen Cannabiskonsum herrscht laut den Analysen von Degenhardt und Hall (2012) noch weitgehend Forschungsbedarf. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die aktuelle Forschungslage zu schlecht sei, um den Effekt von regelmäßigem Cannabiskonsum auf die Entstehung von kardiovaskulären oder pulmonalen/respiratorischen Erkrankungen, Krebs oder mentalen Störungen (z. B. Depression oder Bipolare Störung) zu bestimmen (für aktuellere Daten s. ► Abschn. 3.1, ► Abschn. 3.2, ► Abschn. 3.7). Gleiches gelte für die neurotoxischen Effekte.

Die einzige Gesundheitsschädigung, von der die Global Burden of Disease-Arbeitsgruppe aufgrund der Evidenzlage annimmt, dass sie durch regelmäßigen Cannabiskonsum verstärkt auftrete, sind psychotische Störungen (Degenhardt und Hall 2012). Eine Odds Ratio von 2–3 wurde von den Autoren für Cannabiskonsumenten durch Kohortenstudien oder repräsentative, populationsbasierte Studien ermittelt (Hall und Degenhardt 2009; Arseneault et al. 2004; Moore et al. 2007). Dies bedeutet, dass unter regelmäßigen Cannabiskonsumenten psychotische Störungen 2- bis 3-mal häufiger auftreten als bei vergleichbaren Nichtkonsumenten.

Auf der Grundlage von longitudinalen Untersuchungen wurde von Degenhardt und Hall (2012) auch ein konsistenter Zusammenhang von frühem Cannabiskonsumbeginn oder einem regelmäßigen, starken Konsum mit dem späteren Auftreten von Schizophrenie angenommen. Cannabiskonsum wurde von den Autoren als ein plausibler Faktor angesehen, der bei vulnerablen Personen zur Entstehung von Schizophrenie mitwirkt. In einer späteren Arbeit der Global Burden of Disease-Projektgruppe wurde der Beitrag, den regelmäßiger Cannabiskonsum als Risikofaktor auf die Entstehung von Schizophrenie hat, auf 7000 DALYs beziffert, was 0,04% aller globalen schizophreniebedingten DALYs entspricht (Degenhardt et al. 2013a). Männer (5000 DALYs) waren proportional stärker betroffen als Frauen (2000 DALYs), und die stärksten Beeinträchtigungen wurden im Alterszeitraum 25–30 Jahre beobachtet mit einem anschließenden stetigen Abfall der DALYs.

Der geringe Anteil von 0,04%, den regelmäßiger Cannabiskonsum an der Gesamtbelastung durch Schizophrenie trägt, scheint im Widerspruch mit den zuvor berichteten konsistenten epidemiologischen Befunden zu stehen, was von der Projektgruppe (Degenhardt et al. 2013a) damit begründet wird, dass Cannabiskonsum das Schizophrenierisiko eher moderat erhöhe und die globale Prävalenz von Schizophrenie gering sei. Für weiterführende Informationen und ergänzende Analysen neuerer Befunde verweisen wir auf ► Abschn. 3.6 dieser Expertise.

Für die Schätzungen und Berechnungen der Global Burden of Disease-Gruppe fehlen aktuelle, genaue, konsistente und vollständige Daten aus allen Weltregionen. Aufgrund des teilweise hohen Publikationsalters der Einzelstudien geben die Schätzungen eventuell nicht mehr das aktuelle Bild wieder, das sich aufgrund des deutlich höheren THC-Gehaltes in vielen Cannabisprodukten geändert haben könnte. Die berechneten Schätzungen (beispielsweise Prävalenzrate) weisen in manchen Regionen eine hohe Unsicherheit auf. Teilweise bleibt bei den Schätzungen auch unklar, auf welchen Daten diese beruhen. Inwiefern sich die Krankheitsbelastung durch illegalen Drogenkonsum verändert, wenn andere/weitere Gesundheitsparameter in die Berechnungen eingeschlossen würden (z. B. soziale oder ökonomische Folgen), ist unklar. An dieser Stelle soll auf ► Abschn. 3.2 verwiesen werden, in dem weitere Studien zum Mor-

talitätsrisiko durch Cannabisgebrauch dargestellt werden (z. B. durch Verkehrsunfälle und Suizid).

Remission

Zwei systematische Review befassten sich mit der Remission oder Persistenz von cannabisbezogenen Studien.

Calabria et al. (2010a) untersuchten die Remission von cannabisbezogenen Störungen und anderen Abhängigkeitserkrankungen. Zu Cannabis inkludierten die Autoren eine kleine populationsbasierte, prospektive Studie aus Australien (Center for Adolescent Health, kein Publikationsdatum) und 2 Arbeiten aus den USA und Deutschland (Newcomb et al. 2001; Perkonigg et al. 2008).

Im systematischen Review der National Academies of Sciences (2017) wurden 5 Studien identifiziert, die die Variablen „Psychopathologie" (Boden et al. 2013; Arendt et al. 2007; Walsh et al. 2014) und „biologisches Geschlecht" (Farmer et al. 2015; Grant et al. 2006) im Zusammenhang mit der Persistenz von cannabisbezogenen Störungen untersuchten.

Calabria et al. (2010a)

Die gezielte systematische Recherche zur Remission von Abhängigkeitsstörungen fand lediglich 2 publizierte, populationsbasierte, prospektive Studien (Newcomb et al. 2001; Perkonigg et al. 2008) sowie eine unpublizierte Studie des „Center for Adolescent Health", die Remissionsraten bei Menschen mit cannabisbezogenen Störungen berechneten. Die 3 Arbeiten wurden in Australien, USA und Deutschland durchgeführt.

„Center for Adolescent Health"

In Australien berichteten n = 138 Cannabiskonsumenten im Alter von 17,6–25,2 Jahren nach einer 4-jährigen Follow-up-Periode (Erhebung im Jahr 2003) eine Remission von 53% der Cannabisabhängigkeit.

Newcomb et al. (2001)

In einer noch älteren Stichprobe aus den USA mit n = 33 Cannabiskonsumenten im Alter von 28–32 Jahren remittierten nach ebenfalls 4 Jahren (Erhebung im Jahr 1992) 36% der Konsumenten.

Beide Erhebungen definierten Remission als Nicht-Erfüllung der Diagnosekriterien für Abhängigkeit nach DSM-IV.

Perkonigg et al. (2008)

Die bereits vorgestellte Münchner Longitudinalstudie (Erhebung im Jahr 2004/05) an Kindern und Jugendlichen (Behrendt et al. 2009, 2012; Wittchen et al. 2007) berichtet eine Remission bei 82% der n = 37 Cannabiskonsumenten im Alter von 14–24 Jahren. In dieser Studie war das Remissionskriterium eine mindestens einjährige Cannabisabstinenz.

Basierend auf diesen Studien schätzten Calabria et al. (2010a) die jährliche Remissionsrate von Cannabisabhängigkeit auf 17,3% (95% KI 14,3–20,8%). Bei der konservativen Berechnungsmethode wurden die gepoolten Remissionsraten aller Studienteilnehmer mit Follow-up-Messung zugrunde gelegt und angenommen, dass alle Probanden, die bei der Follow-up-Messung nicht mehr erfasst wurden, weiterhin abhängig waren. Im Vergleich zu anderen Drogen war die Remissionsrate bei Cannabisabhängigkeit am höchsten, gefolgt von Amphetamin- (16,4%), Opioid- (9,2%) und Kokainabhängigkeit (5,3%). Diese Ergebnisse geben einen eingeschränkten Einblick in die Verhältnisse und Größenordnung von der Remission bei unterschiedlichen Abhängigkeitserkrankungen.

Zu bemängeln ist auch eine uneinheitliche Operationalisierung von „Remission" in den Studien: Entweder fehlte eine klare Definition, oder die Studien verwendeten unterschiedliche Kriterien und Beobachtungszeiträume (s. oben). Auch die Methodik der Studien variierte deutlich, beispielsweise hinsichtlich des Alters der befragten Stichproben, der Erhebungsinstrumente oder der Nachbefragungszeiträume. Die Validität und Generalisierbarkeit dieser Befunde ist darüber hinaus noch weiter eingeschränkt, da die Datenlage mit 3 Studien zu Cannabisabhängigkeit gering ist. Deutlich mehr Studien liegen beispielsweise zur Remission bei Heroin und anderen Opiaten vor (n = 10 Studien). Alle Studien sind mittlerweile zwischen 9 und 20 Jahre alt.

National Academies of Sciences (2017)

Das Review identifizierte verschiedene Forschungsarbeiten, die die Variablen „Psychopathologie“ (Boden et al. 2013; Arendt et al. 2007; Walsh et al. 2014) und „biologisches Geschlecht“ (Farmer et al. 2015; Grant et al. 2006) im Zusammenhang mit der Persistenz von cannabisbezogenen Störungen untersuchten.

Arendt et al. (2007)

Arendt et al. (2007) verglichen Daten des Dänischen Psychiatrischen Fallregisters (n = 3.114, durchschnittliches Alter bei Behandlungsbeginn 25,7 Jahre) mit einer gematchten gesunden Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung (n = 15.570). Im Vergleich zur Vergleichsgruppe erhöhte eine psychiatrische Behandlung in der Vorgeschichte leicht, aber statistisch signifikant, die Rate einer erneuten Behandlung wegen Cannabisabhängigkeit (OR = 1,26; 95% KI 1,07–1,48).

Walsh et al. (2014)

In einer israelischen Querschnittserhebung (n = 1.317; Alter 21–45 Jahre) wurden strukturierte Einzelinterviews geführt und traumatische Ereignisse wie auch Substanzabhängigkeit (Alkohol, Nikotin, Cannabis) erfasst. Die querschnittlichen Daten zeigten einen sehr kleinen, aber statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PTBS-Symptomen und Cannabisabhängigkeit (OR = 1,1; 95% KI 1,04–1,24), nach Kontrolle für Alkohol und Tabak.

Boden et al. (2013)

In einer Studie mit n = 38 cannabisabhängigen Militärveteranen (durchschnittliches Alter: 51,3 Jahre) war die Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) statistisch signifikant stärker mit dem Gebrauch von Cannabis zur Bewältigung der PTBS-Symptome, der Schwere der Cannabisentzugssymptome und Craving nach Cannabis assoziiert als in einer Vergleichsgruppe von cannabisabhängigen Personen ohne PTBS-Diagnose. Es zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen der Schwere der PTBS-Symptome und den Entzugssymptomen und Craving bei einer Cannabisabhängigkeit.

Grant et al. (2006)

In der bereits berichteten Studie von Grant et al. (2006) (s. oben) zeigte sich in einer Latent-Class-Analyse der Daten der „National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLASE)“-Studie (n = 42.862), dass Männer häufiger problematische Cannabiskonsummuster berichteten als Frauen. Es wurden 4 verschiedene Klassen gebildet: „nicht betroffen/leicht problematischer Konsum“, „problematischer Konsum/Missbrauch“, „Missbrauch/moderate Abhängigkeit“ und „schwerer Missbrauch/Abhängigkeit“. In der Gruppe, die mindestens 12-mal in ihrem Leben Cannabis konsumierten, waren Frauen häufiger in der Gruppe „nicht betroffen/leicht problematischer Konsum“ und seltener in die Kategorie „Missbrauch/moderate Abhängigkeit“ eingestuft als Männer (8% vs. 14%). In der Kategorie „schwerer Missbrauch/Abhängigkeit“ waren 3% der Frauen und 6% der Männer. Männer berichteten deutlich häufiger einen riskanten Cannabiskonsum als Frauen. Frauen in der Gruppe „Missbrauch/moderate Abhängigkeit“ berichteten dafür häufiger von 4 oder mehr vorliegenden Abhängigkeitssymptomen als Männer. Diese Unterschiede könnten entweder bedeuten, dass die Symptomatik der Cannabisabhängigkeit bei den Geschlechtern unterschiedlich ausgeprägt war oder aber, dass es einen Unterschied in der Bereitschaft gab, diese Symptome zu berichten (National Academies of Sciences 2017).

Farmer et al. (2015)

Die Autoren untersuchten im Rahmen des „Oregon Adolescent Depression Project“ (n = 816 Teilnehmer) die Funktion des biologischen Geschlechts bei der Genese von Cannabisabhängigkeit. Es wurden 4 Befragungen zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr der Teilnehmer durchgeführt. Die gewichtete Lebenszeitprävalenz der cannabisbezogenen Störung vor dem 30. Lebensjahr betrug 19,1%. 81,8% der Betroffenen remittierten von dieser Störung. Frauen remittierten signifikant schneller als Männer (Frauen: 24,2 Monate, SD: 24,8; Männer: 41,2 Monate; SD: 41,2 Monate; p = 0,006). Beim Wiederauftreten der Erkrankung zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Geschlechterunterschiede (Männer: 30,0%; Frauen: 25,4%; p = 0,564).

Identifikation fehlender Evidenz

International, wie auch in Deutschland, fehlen epidemiologische Studien, die die Prävalenz von Cannabiskonsum, verschiedenen Konsummustern und cannabisbezogenen Störungen reliabel und valide erheben. Die große und methodisch sehr gute „Global Burden of Disease"-Studie bezieht sich im Bereich des Substanzkonsums und der substanzbezogenen Störungen auf Publikationen mit mittlerweile hohem Publikationsalter. Aktuelle Informationen zu Prävalenz, Proportionen, Verlauf, Geschlechterunterschieden, Komorbidität oder Folgen der Abhängigkeit und auch Remissionsraten fehlen weitestgehend. Sie liegen, wenn überhaupt – aus amerikanischen oder australischen Studien vor. Eine deutsche Longitudinalstudie an Kindern und Jugendlichen untersuchte die Entwicklung von Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen. Sie bezieht sich auf eine Stichprobe, die mittlerweile beinahe 20 Jahre alt ist.

Die Evidenzlage zur Prävalenz des Cannabiskonsums und der cannabisbezogenen Störungen kann als dünn und veraltet zusammengefasst werden. Die Daten sind möglicherweise nicht auf die heutige Situation übertragbar, da sich einerseits der THC-Gehalt in den Cannabisprodukten in den letzten 10 Jahren deutlich erhöht hat, andererseits der Anteil des protektiven Hauptwirkstoffes Cannabidiol sehr niedrig ist (s. ► Kap. 1).

In jüngster Zeit wurden Belege für eine schwere Abhängigkeitsproblematik aufgrund von hochpotentem Cannabis – insbesondere bei jungen Menschen – publiziert (Freeman und Winstock, 2015). Inwiefern der Gebrauch von hochpotenten Cannabisprodukten mit einer höheren Krankheitslast assoziiert ist, kann derzeit nicht beantwortet werden.

Konsumformen, wie z. B. das „dabbing" (Inhalation von „Cannabis-Wax" oder Butan-Haschöl mit einem Wirkstoffgehalt von 75% bis 90%), „THC-Edibles" (essbare, in den USA z. T. auch industriell gefertigte Cannabisprodukte) oder „vaping" (Gebrauch per Vaporisator) sind in Deutschland wenig verbreitet. Bislang liegen hierzu nur wenige und inkonsistente Berichte zu ihren Auswirkungen auf die Gesundheit vor (Borodovsky et al. 2017; Loflin und Earleywine 2014).

Vor allem im Bereich des problematischen Cannabisgebrauchs – d. h. des „regelmäßigen", „riskanten", „intensiven", „problematischen", „missbräuchlichen" oder „abhängigen" Konsums – besteht Bedarf an epidemiologischer Forschung. Diese Kategorien werden in den epidemiologischen Studien sehr unterschiedlich verwendet. Oft wird die vorgenommene Operationalisierung der Konsummuster nicht näher definiert. Es fehlt an einem Expertenkonsens, wie „intensiver", „riskanter" und „problematischer" Cannabiskonsum, oder aber auch ein „unproblematischer" Cannabiskonsum definiert werden könnte. Diese Unterscheidung wäre wichtig, um mögliche Vorformen von klinisch schwereren Konsummustern zu erkennen und ihre potenzielle Rolle bei der Entstehung oder Verschlechterung von pathologischen Konsumformen besser verstehen zu können.

Daten zu Cannabismissbrauch und -abhängigkeit wurden bislang mit den Diagnosekriterien des ICD-10 oder DSM-IV erfasst. Studien, die cannabisbezogene Störungen mit dem neuen Klassifikationssystem DSM-5 erfassten, fehlen bislang. Es ist unklar, ob sich die Größenordnung der Verbreitung von „Cannabiskonsumstörungen" durch eine konzeptionelle Veränderung der Störungen ändert. Die bisherige Unterscheidung von „Missbrauch" und „Abhängigkeit" wurde im Klassifikationssystem DSM-5 zugunsten eines dimensionalen Ansatzes mit den Abstufungen mild – moderat – schwer aufgegeben.

Des Weiteren mangelt es an prospektiven, quantitativen Longitudinalstudien, die Risiko- und Schutzfaktoren für spezifische Konsummuster von legalen und illegalen Drogen, und somit auch Cannabis, sowie ihre jeweiligen Abhängigkeitsfolgen auch schon im jungen Lebensalter untersuchen. Diese Erkenntnisse wären für die Definition und die Identifikation von besonderen Risikogruppen äußerst wichtig und würden wertvolle Informationen liefern für die (Weiter-) Entwicklung von Maßnahmen der Prävention und „harm reduction" bzw. Behandlung.

Wie in allen vorhergehenden Abschnitten auch schon beschrieben sollten Alters- und Geschlechtsunterschiede in den neueren Studien besser erfasst und untersucht werden.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Epidemiologische Studien von hoher methodischer Qualität zur Charakterisierung von verschiedenen Konsummustern
- Längs- und querschnittliche Untersuchung der Entwicklung von cannabisbezogenen wie auch anderen substanzbezogenen Störungen (Prävalenz, Verlauf, Komorbidität, Risiko- und Schutzfaktoren, gesundheitliche und psychosoziale Folgen, Remission)
- Entwicklung einheitlicher Definitionskriterien für unterschiedliche Konsummuster (unproblematisch, problematisch, riskant, intensiv), die standardisiert in Studien angewendet werden
- Epidemiologische und klinische Daten zum DSM-5
- Vergleichsstudien zur Erfassung des pathologischen Cannabiskonsums mittels ICD-10-/DSM-IV-Kriterien vs. ICD-11-/DSM-5-Kriterien
- Umfassende qualitative und quantitative Studien zur Charakterisierung des Polysubstanzkonsums bei Cannabisnutzern mit Unterscheidung verschiedener Substanzkombinationen
- Kontinuierliches Cannabinoid-Monitoring (Anteil von THC, CBD und anderen Cannabinoiden) von Cannabisprodukten, die zum Freizeitgebrauch verwendet werden
- Untersuchung der Konsumformen „dabbing", „THC-Edibles" und „vaping"

3.5.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.7 – Anteil cannabisbezogener Störungen

? Wie hoch ist die globale Prävalenz von cannabisbezogenen Störungen in der Bevölkerung?

Zu diesem Themenbereich wurden im Rahmen der globalen Recherche nach systematischen Reviews 2 Arbeiten inkludiert: Die „Global Burden of Disease"-Studie und das Review der National Academies of Sciences (2017).

Der sicherlich wichtigste Befund ist, dass es global nur wenige aktuelle und valide Daten zu cannabisbezogenen Störungen in der Bevölkerung gibt. Die im Rahmen der „Global Burden of Disease"-Studie entstandenen Metaanalysen (n = 5 Berichte) wurden als methodisch akzeptabel (+) (SIGN 2015) bewertet. In die Analyse von Degenhardt et al. (2011) wurden ältere epidemiologische Studien für die Lebenszeitprävalenz der Cannabisabhängigkeit aus 3 Ländern eingeschlossen. Diese lag bei 3,1% für Deutschland (Jahr 2005; 24- bis 34-Jährige), 3,6% Neuseeland (Jahr 2000; 18- bis 23-Jährige) und 1,3% für Großbritannien (Jahr 2004; 15-Jährige und älter). Die unterschiedliche Größenordnung der Zahlen lässt sich sicherlich auch anhand der unterschiedlichen Altersstruktur der befragten Stichproben erklären.

Werte zur 12-Monats-Prävalenz der Cannabisabhängigkeit lagen aus 7 Ländern vor und variierten zwischen 0,4% (Deutschland, 2004; 18- bis 64-Jährige) und 9,0 (Neuseeland, 2000; 26-Jährige) (Degenhardt et al. 2011). Auch hier wurden unterschiedliche Populationen miteinander verglichen.

Die Punktprävalenz der Cannabisabhängigkeit (d. h. die Fälle zu einem bestimmten Stichtag) wurde in einer späteren Arbeit von Degenhardt und Kollegen mittels Metaregressionen statistisch geschätzt. Die Zahl variierte regional beträchtlich und wurde von 0,08% in Westafrika bis 0,68% in Australien/Asien geschätzt. Auf diesen statistischen Modellierungen basierend wurde für das

Jahr 2013 eine Gesamtzahl von 13 Millionen Cannabisabhängigen weltweit hochgerechnet (0,19% (95% KI: 0,17) (Degenhardt et al. 2013b).

Die Validität der epidemiologischen Daten ist insbesondere in den Entwicklungs- und Schwellenländern (z. B. Westafrika) problematisch, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Daten aufgrund anderer Gewichtungen der sozialen und existenziellen Notwendigkeiten mit gleicher Sorgfalt erhoben wurden wie in Ländern mit hohem Einkommen. Die Autorengruppe schränkt ihre Ergebnisse dahingehend selbst ein, dass die bestmöglichen Schätzungen auf den verfügbaren Daten gemacht worden seien. Diese würden jedoch verschiedene Quellen der Ungenauigkeit beinhalten. Die Autorengruppe identifizierte klare Lücken in den epidemiologischen Daten zu Cannabisabhängigkeit. Es sei sehr viel mehr Forschung in fast allen Ländern der Erde notwendig, um wenigstens die grundlegendsten epidemiologischen Parameter der Cannabisabhängigkeit erfassen zu können. Solange diese Arbeit nicht getan wird, sei die genaue Größenordnung der Krankheitsbelastung aufgrund von Cannabis und anderen illegalen Drogen nur mit großer Ungenauigkeit zu bestimmen. Zusammenfassend wird die Studienlage zur Prävalenzschätzung der Cannabisabhängigkeit als gering und deutlich veraltet eingeschätzt. Vergleichende, repräsentative Daten aus verschiedenen Europäischen Ländern fehlen vollständig. Insgesamt wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) aufgrund der geringen Anzahl an aktuellen Studien für die Abhängigkeitsprävalenz von Cannabis als niedrig bewertet.

Als zweites Review wurde die Cannabisexpertise der amerikanischen National Academies of Sciences (2017) eingeschlossen. Diese ist von methodisch akzeptabler Qualität (+) (SIGN 2015) und identifizierte zum Thema „cannabisbezogene Störungen“ 4 – meist ältere – Kohortenstudien aus den USA. Die jüngste Publikation (Hasin et al. 2015) berichtet, dass sich in den USA die 12-Monats-Prävalenz des Cannabiskonsums zwischen den Jahren 2001–2002 und 2012–2013 von 4,1% (SE: 0,15) auf 9,5% (SE: 0,27) signifikant erhöht hat ($p < 0,05$).

Diese statistisch signifikante Zunahme zeigte sich auch in soziodemographischen Untergruppen (Geschlecht, Alter, Rasse, Bildung, Familienstand, Einkommen, städtische/ländliche Region). Die 12-Monats-Prävalenz der Cannabisabhängigkeit (diagnostiziert nach DSM-IV) betrug 1,5% (SE: 0,08) in der Erhebung von 2001–2002 und 2,9% (SE: 0,13) in den Jahren 2012–2013 ($p < 0,05$). Diese Zunahme zeigte sich auch in den meisten soziodemographischen Untergruppen. Der Anteil der Menschen mit einer Cannabisabhängigkeit unter allen Cannabiskonsumenten sank jedoch statistisch signifikant. Da das Risiko für eine Cannabisabhängigkeit unter den Konsumenten nicht gestiegen war, sei die größere Prävalenzrate der Cannabisabhängigkeit auf die Zunahme an Cannabiskonsumenten in der amerikanischen Gesellschaft zurückzuführen, so die Autoren.

Eine ältere US-repräsentative Longitudinalstudie aus dem Jahr 2005 (Blanco et al. 2016: „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions [NESARC]“-Studie) fand, dass 14,1% der Personen mit Cannabiskonsum nach 3 Jahren die diagnostischen Kriterien für Cannabismissbrauch erfüllten, 5,1% erfüllten die Kriterien einer Abhängigkeit. Im Vergleich dazu erfüllten 0,7% der Personen, die während der 1. Erhebungswelle im letzten Jahr nicht Cannabis konsumierten, die Kriterien für Cannabismissbrauch in Welle 2, und 0,2% erfüllten die Kriterien einer Abhängigkeit. In den Analysen wurde nach konfundierenden Variablen kontrolliert.

Im repräsentativen „US National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA)“ wurden die Abhängigkeitsraten in einer Stichprobe von amerikanischen Bürgern (≥12 Jahre alt) erhoben (Chen et al. 2005). Von allen aktuellen Konsumenten (d. h. Personen, die Cannabis in den letzten 24 Monaten gebrauchten), entwickelten 3,9% nach dem ersten Konsum (Median: 1 Jahr) eine Abhängigkeit. Von allen Personen, die Cannabis vor mehr als 24 Monaten zum ersten Mal konsumierten und die in den letzten 12 Monaten immer noch aktive Konsumenten waren, entwickelten 9,9% eine Abhängigkeit.

Die aggregierte Analyse von 2 großen amerikanischen Surveys (Compton et al. 2004) aus dem Jahr 1991 („National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey [NLAES]“) bzw. 2002 („NESARC-Studie“) zeigt eine Prävalenz der Can-

nabisabhängigkeit von 1,2% (1991) bzw. 1,5% (2002) an. Die größte Zunahme zeigte sich bei den jungen afroamerikanischen Männern und Frauen (p <0,001) und bei den lateinamerikanischen Männern (p = 0,006). Der Anstieg des Anteils an Menschen mit einer Cannabisabhängigkeit unter den Cannabiskonsumenten wurde unabhängig von einer selbstberichteten Zunahme in der Frequenz oder Quantität des Cannabiskonsums festgestellt (p = 0,002). Die Autoren interpretierten dies im Zusammenhang mit der Zunahme an THC in Cannabisprodukten zwischen 1991 und 2002.

Insgesamt muss kritisch angemerkt werden, dass alle oben genannten Prävalenzangaben aus einer limitierten Anzahl an US-Studien stammen, die mittlerweile bis zu 26 Jahre alt sind und beträchtlich hinsichtlich der Altersgruppen variierten. Diese Mängel schränken die Güte und Generalisierbarkeit der Prävalenzschätzer der Cannabisabhängigkeit ein. Die Daten sind möglicherweise nicht auf die heutige Situation übertragbar, da Cannabis-Monitoringprogramme einen deutlichen Anstieg des THC-Gehalt in den Cannabisprodukten in den letzten 10 Jahren vermerkten, der mit einem sehr niedrigen Anteil des protektiven Hauptwirkstoffes Cannabidiol einherging.

Insgesamt wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) aufgrund der geringen Anzahl an aktuellen Studien für die Abhängigkeitsprävalenz von Cannabis auch hier als niedrig bewertet.

Beantwortung der Frage 3.8 – Risikofaktoren für die Entwicklung cannabisbezogener Störungen

Welche Risikofaktoren gibt es für die Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen?

Zwei systematische Übersichtsarbeiten von methodisch akzeptabler Qualität (+) (SIGN 2015) analysierten die Bedeutung von verschiedenen Risikofaktoren bei der Entwicklung einer cannabisbezogenen Störung (National Academies of Sciences 2017; Peters et al. 2012). Der Faktor „biologisches Geschlecht“ wurde in 4 sehr großen longitudinalen Kohortenstudien (Grant et al. 2006; Cougle et al. 2016; Chen et al. 2005; Haberstick et al. 2014a) aus den USA im Zusammenhang mit problematischem Cannabiskonsum untersucht. In 3 der Studien war „männliches Geschlecht“ mit der Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen assoziiert (in einer Studie zeigte sich keine statistische Signifikanz), eine 4. Studie fand keine Geschlechtsunterschiede (Chen et al. 2005). Als Risikofaktor im frühen Lebensalter zeigte sich in verschiedenen Kohortenstudien (s. unten) „männliches Geschlecht“ konsistent als Variable, die mit der Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit assoziiert ist. Insgesamt wird die Konfidenz der Evidenz für den Faktor „männliches Geschlecht“ nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat bewertet.

Der Faktor „frühes Alter beim Erstkonsum von Cannabis“ zeigte sich in 4 sehr großen, longitudinalen Kohortenstudien aus den USA, Australien und Neuseeland sowie Deutschland (Behrendt et al. 2009; Chen et al. 2005; Perkonigg et al. 2008; Silins et al. 2014) konsistent als Risikofaktor für die Entwicklung von Cannabisabhängigkeit. In einer deutschen Studie an Kindern und Jugendlichen war das Alter bei Erstkonsum darüber hinaus auch mit einer schnelleren Abhängigkeitsentwicklung als von Nikotin und Alkohol assoziiert (Behrendt et al. 2009). Insgesamt wird die Konfidenz der Evidenz für den Faktor „frühes Alter bei Konsumbeginn“ nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat bewertet.

„Konsumhäufigkeit“ wurde in den querschnittlichen Daten einer Longitudinalstudie untersucht. 8% (n = 1.603) der Personen, die mindestens 1× im letzten Jahr Cannabis konsumierten, entwickelten eine Abhängigkeit (Cougle et al. 2016). Unter wöchentlichen Cannabiskonsumenten betrug der Anteil 17% (n = 671), bei täglichen Cannabiskonsumenten 18,8% (n = 227). Aufgrund der geringen Studienzahl wird die Konfidenz der Evidenz für diesen Faktor nach CERQual (Lewin et al. 2015) als gering bewertet.

„Ko-Konsum mit Tabak“ zeigte sich im systematischen Review von Peters et al. (2012) konsistent mit einer erhöhten Häufigkeit von Cannabismissbrauch und -abhängigkeit, der Anzahl an

berichteten Abhängigkeitssymptomen, der Anzahl an Entzugssymtomen und geringeren Erfolgsraten bei einer Cannabisentwöhnung assoziiert. Die bisherige Evidenz legt nahe, dass der Ko-Konsum von Cannabis und Nikotin keinen Einfluss auf die Tabakabhängigkeit hat. Insgesamt wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) für den „Ko-Konsum mit Tabak" als moderat bewertet.

Multipler Substanzkonsum" (d. h. von 3 oder mehr anderer Substanzen) vor dem erstmaligen Cannabiskonsum verdoppelte in einer US-Studie die Rate der Cannabisabhängigkeit (Chen et al. 2005). Die Diagnosen „Alkohol- oder Tabakabhängigkeit" hatten in einer anderen Erhebung keinen Einfluss auf die spätere Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit (Cougle et al. 2016).

Psychopathologie

In einer Metaanalyse (Kedzior und Laeber 2014) mit 15 Longitudinalstudien und 16 Querschnittstudien (112.000 Probanden) zeigte sich in Querschnittsanalysen ein schwacher positiver Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum oder Cannabisabhängigkeit und dem Vorliegen von Angststörungen. Die Metaanalyse (n = 5 Längsschnittstudien) zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen primärem Cannabiskonsum und dem späteren Auftreten von Angststörungen (OR = 1,28; 95% KI: 1,06–1,54). Nur eine der inkludierten prospektiven Studien erfasste Angst in der Baseline-Erhebung und Cannabiskonsum im Follow-up. Diese Arbeit fand keinen Zusammenhang (OR: 0,94; 95% KI 0,86–1,03). Cannabisabhängigkeit wurde nicht erfasst. Die Ergebnisse der Metaanalyse könnten darauf hinweisen, dass es einen Zusammenhang zwischen Angststörungen und Cannabisabhängigkeit gibt, aber Angst kein prädisponierender Faktor ist.

Feingold et al. (2016) und Cougle et al. (2016) zeigten, dass primäre Angststörungen nicht statistisch signifikant mit einer erhöhten Inzidenz für cannabisbezogene Störungen assoziiert waren.

In derselben Studien war die Diagnose „Major Depression" statistisch signifikant mit dem späteren Auftreten einer Cannabisabhängigkeit (OR = 2,01; 95% KI: 1,09–3,68) assoziiert und auch mit dem Auftreten einer kombinierten Cannabis- und Alkoholabhängigkeit (OR = 5,23; 95% KI: 1,28–21,34). Statistisch signifikante Zusammenhänge zeigten sich auch nach Kontrolle von potenziell konfundierenden Variablen.

Das Vorliegen der Diagnose einer depressiven Störung, einer Persönlichkeitsstörung oder einer bipolaren Störung hatte ebenfalls keine statistisch signifikante Vorhersagekraft für die Entwicklung einer späteren Cannabisabhängigkeit (Cougle et al. 2016). Im Rahmen des US Genomic Psychiatric Cohort-Programmes hatten Menschen mit einer chronischen psychotischen Störung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für intensiven Cannabiskonsum (OR 3,5; 95% KI 3,2–3,7) (Hartz et al. 2014).

Insgesamt wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) für den Faktor „Psychopathologie" über alle vorliegenden Kohortenstudien als niedrig bewertet, da die Erkenntnisse auf Einzelbefunden zu separaten psychischen Erkrankungen basieren und künftige Studien die Erkenntnisse belegen sollten.

Spezifische Risikofaktoren des Kindes- und Jugendalters

Es wurden 1 systematisches Review (Humphreys et al. 2013) und 7 Kohortenstudien identifiziert, die „spezifische Risikofaktoren des Kindes- und Jugendalters" untersuchten. Eine Medikation mit Stimulanzien bei ADHS während der Kindheit zeigte sich nicht als prädisponierender Faktor für eine spätere Cannabisabhängigkeit (Humphreys et al. 2013). Die Konfidenz der Evidenz wird hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat bewertet. Verschiedene Kohortenstudien liefern Evidenz für Risikofaktoren im frühen Lebensalter, die bei der Entwicklung einer cannabisbezogenen Störungen eine statistisch signifikante Rolle spielen (Behrendt et al. 2012; Pingault et al. 2013; Hayatbakhsh et al. 2009; Boden et al. 2006):

- männliches Geschlecht,
- Tabakkonsum,
- junges Alter beim erstmaligen Alkoholkonsum und Nikotinkonsum,
- oppositionelles Verhalten,
- aggressives oder delinquentes Verhalten,

- schlechte schulische Leistungen,
- sexueller Missbrauch im Kindesalter,
- Substanzkonsum der Eltern.

Es gibt Hinweise dafür, dass eine „Häufung von Risikofaktoren" das Risiko einer Cannabisabhängigkeitsentwicklung deutlich erhöht (Boden et al. 2006). Insgesamt wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) für die Variablen „männliches Geschlecht"; „Tabakkonsum", „oppositionelles Verhalten" als moderat bewertet (s. auch unten „Psychopathologie im Kindes- und Jugendalter"), da hier die genannten Studien zu ähnlichen Ergebnissen kamen.

Hinsichtlich der „Psychopathologie im Kindes- und Jugendalter" belegt eine deutsche Längsschnittstudie (Wittchen et al. 2007), dass affektive Störungen, generalisierte Angststörungen, spezifische Phobien und bipolare Störungen (Hypomanie und Manie) eine Abhängigkeitsentwicklung von Cannabis vorhersagten. Dysthymie, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und Panik/Angststörungen waren keine statistisch signifikanten Prädiktoren.

In einer australischen Studie waren erneut die Variablen „männliches Geschlecht", „regelmäßiger (wöchentlicher) Cannabiskonsum im Jugendalter (ohne gleichzeitig vorliegenden, problematischen Alkoholkonsum)", „andauernder Tabakkonsum" und andauerndes „antisoziales Verhalten" als Einzelprädiktoren statistisch signifikant mit einer Cannabisabhängigkeit assoziiert. Die Übersichtsarbeit der National Academies of Sciences (2017) berichtet nicht die methodische Güte der Einzelstudien.

In der Gesamtschau aller gefundenen und ausgewerteten Studien wird jedoch die Heterogenität in den Stichproben und Erhebungsinstrumenten (z. B. hinsichtlich Baselinevariablen und Outcomes) bemängelt.

Beantwortung der Frage 3.9 – Krankheitslast cannabisbezogener Störungen

? Wie hoch wird die Krankheitslast für cannabisbezogene Störungen global eingeschätzt?

Ein zentrales Ergebnis der „Global Burden of Disease"-Studie ist, dass Cannabisabhängigkeit nicht mit erhöhter Mortalität durch akute Toxizität verbunden ist, wodurch sie sich qualitativ deutlich von den anderen illegalen Drogen unterscheidet. Aufgrund der einheitlichen Datenlage wird die Konfidenz der Evidenz für die akute Toxizität von Cannabis nach CERQual (Lewin et al. 2015) als hoch bewertet. Entsprechend sind die gesundheitlichen Belastungen, die mit Cannabisabhängigkeit in Verbindung stehen, auf 2 Millionen DALYs geschätzt, was etwa 0,08% der gesamten globalen Gesundheitsbelastung darstellt und 10,3% der Krankheitsbelastung durch Abhängigkeit von illegalen Drogen.

Die akute Cannabisintoxikation ist mit einer erhöhten Rate an Verkehrsunfällen und substanzinduzierten psychotischen Symptomen assoziiert. Die Bewertung der Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) wird für das Verkehrsunfallrisiko gesondert in ► Abschn. 3.4, für das Auftreten psychotischer Symptome in ► Abschn. 3.6 und für das Herzinfarktrisiko im Zusammenhang mit akutem Cannabiskonsum in ► Abschn. 3.2 und ► Abschn. 4.6 vorgenommen.

Regelmäßiger Konsum erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Cannabisabhängigkeit zu entwickeln, das Lebenszeitrisiko für Cannabiskonsumenten wird global auf 9% geschätzt wird (eine Kohortenstudie). Allerdings zeigte der Weltdrogenbericht 2017, dass Cannabis die häufigste illegale Droge ist, wegen der sich Patienten suchttherapeutisch behandeln lassen, womit Cannabis erstmalig die Opioide abgelöst hat.

Zur Abschätzung der gesundheitlichen Folgen von chronischem Cannabiskonsum herrscht noch weitestgehend Forschungsbedarf, weshalb die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig bewertet wird. Eine evidenzbasierte Aussage lässt sich nur für psychotische Stö-

rungen machen, die bei regelmäßigem Cannabiskonsum häufiger auftreten als bei Nichtkonsumenten (s. hierzu ► Abschn. 3.6). Der Anteil, den regelmäßiger Cannabiskonsum als Risikofaktor für die Entstehung von Schizophrenie, an der schizophreniebedingten Krankheitsbelastung (DALY) hat, wird auf 0,04% geschätzt. Eine gesonderte Betrachtung der aktuellen Evidenzlage zu psychischen und somatischen Störungen im Zusammenhang mit Cannabiskonsum wird in den ► Abschn. 3.7 und ► Abschn. 3.2 vorgenommen.

Obwohl Personen mit einer Cannabiskonsumstörung häufig auch Tabak konsumieren, wurde nur eine systematische Übersichtsarbeit für diese Expertise gefunden, die die Effekte von reinem Cannabiskonsum mit dem Kokonsum von Cannabis und Tabak vergleicht. Das Review legt nahe, dass der Kokonsum von Tabak und Cannabis im Vergleich zum Monokonsum von Cannabis häufiger zu schädlichem Cannabiskonsum und -abhängigkeit führt und mit schwereren Formen der Cannabisabhängigkeit, mehr Entzugssymptomen und größeren Schwierigkeiten bei der Cannabisentwöhnung/-abstinenz assoziiert ist.

Durch die konsistenten Befunde zur stärkeren Ausprägung von Cannabismissbrauch und -abhängigkeit bei Cannabiskonsumenten mit Ko-Konsum von Tabak wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft. Keinen Einfluss scheint der Ko-Konsum auf die Tabakabhängigkeit zu nehmen, wobei die Datenlage widersprüchlich ist und mehr Studien erforderlich sind, um eine gesicherte Aussage treffen zu können. Für diesen Befund wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig bewertet.

Beantwortung der Frage 3.10 Remissionsrate cannabisbezogener Störungen

? Wie hoch ist die Remissionsrate von cannabisbezogenen Störungen?

Zwei systematische Review mit akzeptabler Qualität (+) (SIGN 2015) befassten sich mit der Remission oder Persistenz von cannabisbezogenen Störungen. Calabria et al. (2010a) untersuchten die Remission von cannabisbezogenen Störungen und anderen Abhängigkeitserkrankungen.

Zu Cannabis inkludierten die Autoren eine kleine populationsbasierte, prospektive Studien aus Australien (Center for Adolescent Health, kein Publikationsdatum) und 2 Arbeiten aus den USA und Deutschland (Newcomb et al. 2001; Perkonigg et al. 2008). Basierend auf diesen Studien schätzten Calabria et al. (2010a) die jährliche Remissionsrate von Cannabisabhängigkeit auf 17,3% (95% KI 14,3–20,8%). Im Vergleich zu anderen Drogen war die Remissionsrate bei Cannabisabhängigkeit am höchsten, gefolgt von Amphetamin- (16,4%), Opioid- (9,2%) und Kokainabhängigkeit (5,3%). Diese Ergebnisse geben aufgrund der sehr geringen Datenlage mit 3 Studien zu Cannabisabhängigkeit jedoch nur einen sehr eingeschränkten Einblick in die Verhältnisse und Größenordnung von der Remission. Deutlich mehr Studien liegen beispielsweise zur Remission bei Heroin und anderen Opiaten vor (n = 10 Studien). Alle Studien sind mittlerweile zwischen 9 und 20 Jahre alt.

Insgesamt fehlen eine klare Definition von „Remission" sowie einheitliche Altersgruppen der befragten Stichproben, der Erhebungsinstrumente oder der Nachbefragungszeiträume. Die Validität und Generalisierbarkeit dieser Befunde ist deshalb eingeschränkt. Durch die geringe Datenlage und die Unterschiede in den beobachteten Remissionsraten der Einzelstudien wird die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig bewertet.

Im systematischen Review der National Academies of Sciences (2017) wurden 5 Studien identifiziert, die Zusammenhänge zwischen der Psychopathologie (z. B. psychiatrische Behandlung in der Vorgeschichte, Vorliegen von PTBS-Symptomen) (Boden et al. 2013; Arendt et al. 2007; Walsh et al. 2014) oder männlichem Geschlecht und einer Remission von cannabisbezogenen Störungen untersuchten (Farmer et al. 2015; Grant et al. 2006). Eine Studie fand, dass Frauen signifikant schneller als Männer remittierten (Frauen: 24,2 Monate, SD: 24,8; Männer: 41,2 Monate; SD: 41,2 Monate; p = 0,006). Beim Wiederauftreten der Erkrankung zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Geschlechterunterschiede (Männer: 30,0%; Frauen: 25,4%; p = 0,564) (Farmer et al. 2015).

Für diese Einzelbefunde die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig bewertet.

3.5.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Geschlechtsunterschiede

In den hier analysierten systematischen Übersichtsarbeiten zeigten sich auf Ebene der Einzelstudien (d. h. meist longitudinalen Kohortenstudien) deutliche geschlechtsspezifische Effekte.

Die „Global Burden of Disease"-Projektgruppe berichtete, dass die Prävalenz von Cannabiskonsum und -abhängigkeit bei Männern weltweit deutlich höher als bei Frauen ist. Zum Vergleich betrug die geschätzte, globale Prävalenzrate von Cannabisabhängigkeit bei Männern 0,23% und bei Frauen 0,14%. In Westeuropa betrug die Prävalenzrate von Cannabisabhängigkeit 0,46% bei Männern und 0,26% bei Frauen. Der Geschlechterunterschied wird auch bei der Krankheitsbelastung durch Cannabisabhängigkeit deutlich, wobei 64% der DALYs/YLDs durch Cannabisabhängigkeit (1,3 Millionen von 2 Millionen insgesamt) auf Männer entfallen.

Ebenso verhält es sich bei der Belastung, die Cannabiskonsum als Risikofaktor zur Entstehung von Schizophrenie beiträgt: Von den insgesamt 7.000 DALYs entfallen 5.000 auf Männer und 2.000 auf Frauen, womit Männer mehr als doppelt so hohe cannabis- und schizophreniebedingte Krankheitsbelastungen haben als Frauen. Insgesamt zeigt sich demnach bei der Cannabisabhängigkeit ein deutlicher Geschlechterunterschied mit höheren Prävalenzraten und stärkerer Krankheitsbelastung bei Männern.

In der Übersichtsarbeit der National Academies of Sciences (2017) zeigte sich die Variable „männliches Geschlecht" in verschiedenen großen Longitudinalstudien als Risikofaktor für eine Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen. Die Variable „männliches Geschlecht" erhöhte ebenfalls das Risiko von Kindern und Jugendlichen um den Faktor 2,5 für eine spätere cannabisbezogene Störung. Eine intensivere und systematischere Forschung in diesem Bereich wäre für die Präventionsarbeit und Therapie hilfreich.

Altersspezifische Effekte

Ähnlich zu den Geschlechterunterschieden gab es klare Hinweise für die altersspezifischen Effekte bei der Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen. In der Übersichtsarbeit der National Academies of Sciences (2017) zeigte sich die Variable „junges Alter bei Beginn des Cannabiskonsums" in verschiedenen großen Longitudinalstudien als Risikofaktor für eine (schnelle) Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen. Die Variable „junges Alter bei Alkohol- und Tabakkonsum" erhöhte ebenfalls das Risiko von Kindern und Jugendlichen für eine cannabisbezogene Störung.

In der „Global Burden of Diesease"-Study zeigte sich ein durchgängiges Altersmuster, sowohl bei den Prävalenzraten als auch den Krankheitsbelastungen durch Abhängigkeit von illegalen Drogen. Ungeachtet der deutlichen nationalen Unterschiede im Prävalenzniveau zeigen die Prävalenzraten von Cannabisabhängigkeit ein weltweit konsistentes Muster, das mit 15–19 Jahren ansteigt, mit 20–24 Jahren seinen Höhepunkt erreicht und danach sukzessive abnimmt (Degenhardt et al. 2013a, b. Die höchsten Prävalenzraten für Cannabisabhängigkeit in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen liegen bei Männern zwischen 0,4% und 3,4%, bei Frauen zwischen 0,2% und 1,9%.

Bei der Krankheitsbelastung durch Abhängigkeit wurde über alle untersuchten illegalen Drogen hinweg ein einheitliches Altersmuster gefunden, bei dem die DALYs zwischen 15–24 Jahren steil ansteigen, zwischen 20–30 Jahren ihren Höhepunkt erreichen und danach kontinuierlich abnehmen, wobei der Abfall bei cannabisbedingten DALYs am steilsten war. Die größte Beeinträchtigung durch Cannabisabhängigkeit liegt bei den 20- bis 24-Jährigen vor. 33,5% aller Krankheitsbelastungen (YLDs) entfallen auf diese Altersgruppe, betrachtet man nur die Männer, erhöht sich der Anteil sogar auf 64,3% (Degenhardt et al. 2013a). Bei der Krankheitsbelastung von Cannabiskonsum im Zusammenhang mit Schizophrenie zeigte sich die maximale Belastung erst später und erreicht in der Altersspanne der 25- bis 30-Jährigen ihren Höhepunkt.

3.5.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur vorherigen Cannabisexpertise

In der vorangegangen Cannabisexpertise konkludierten Petersen und Thomasius (2007), dass im Zusammenhang mit längerfristigem intensivem Cannabiskonsum häufig ein Abhängigkeitssyndrom entsteht, das auch die körperlichen Symptome der Toleranzentwicklung und Entzugssymptome einschließt. Dieser Befund ist auch heute noch gültig.

Die vorliegenden statistischen Prävalenzschätzungen für cannabisbezogene Störungen stammen aus der „Global Burden of Disease"-Studie. Sie basieren auf einer veralteten Datenlage. Die 12-Monats-Prävalenzrate der Cannabisabhängigkeit wird für Deutschland auf 0,4% geschätzt (18- bis 64-Jährige) und stammt aus dem Jahr 2004. Eine aktuellere Erhebung (Kraus et al. 2014) kommt zu ähnlichen Ergebnissen (12-Monats-Prävalenzen: 0,5% Cannabismissbrauch, 0,5% Cannabisabhängigkeit). Damit ist die Prävalenz der Cannabisabhängigkeit in den letzten 10 Jahren in Deutschland konstant geblieben.

In der „Global Burden of Disease"-Studie wird geschätzt, dass etwa 9% aller Konsumenten im Lebenszeitraum eine Cannabisabhängigkeit entwickeln. Dieser Befund basiert auf nur einer Kohortenstudie und sollte dringend durch neue Studien überprüft werden. Die Faktoren „längerfristiger und intensiver Cannabiskonsum" wurden auch in dieser Expertise als Risikofaktoren für die Entwicklung eines pathologischen Cannabisgebrauchs identifiziert. Es fanden sich darüber hinaus aber noch Belege aus großen, longitudinalen Kohortenstudien, dass insbesondere „männliches Geschlecht", „junges Alter bei Erstkonsum" und „Ko-Konsum mit Tabak" mit erhöhten Abhängigkeitsraten verknüpft sind. Es gibt Belege für weitere Risikofaktoren im Erwachsenenalter (z. B. das Vorliegen einer Major Depression oder psychotischen Störung) oder Kindesalter (z. B. oppositionelles Verhalten, aggressives oder delinquentes Verhalten, schlechte schulische Leistungen, sexueller Missbrauch im Kindesalter).

Ein sicherlich wichtiger Befund ist, dass Cannabisabhängigkeit nicht mit einer erhöhten Mortalität durch akute Intoxikation verbunden ist und die Krankheitslast, die mit Cannabisabhängigkeit in Verbindung steht, durch die Autorengruppe der „Global Burden of Disease"-Studie auf 2 Millionen DALYs beziffert wurde. Diese hohe Schätzung entspricht jedoch nur 0,08% der gesamten, globalen Gesundheitsbelastung.

Um die Güte dieser Schätzungen überprüfen zu können und aktuelle, valide Schätzwerte für die globale Krankheitslast durch cannabisbezogene Störungen zu erhalten, ist weltweit eine verbesserte Studienlage notwendig (Degenhardt et al. 2011).

3.5.7 Hauptbefunde im Überblick

- Cannabiskonsum kann zu einem Abhängigkeitssyndrom führen, das auch die Toleranzentwicklung und Entzugssymptome einschließt.
- Die Lebenszeitprävalenz der Cannabisabhängigkeit liegt global zwischen 1,3% und 3,6%.
- Die 12-Monats-Prävalenz der Cannabisabhängigkeit liegt global zwischen 0,4% und 9,0%.
- In Deutschland geht man davon aus, dass bei 1% der 18- bis 65-jährigen Bevölkerung eine cannabisbezogene Störung vorliegt (d. h. Cannabismissbrauch: 0,5% und Cannabisabhängigkeit: 0,5%).
- Die Punktprävalenz der Cannabisabhängigkeit liegt global zwischen 0,08% und 0,68%. Aus diesen Schätzungen wird eine Gesamtzahl von 13 Millionen Cannabisabhängigen hochgerechnet.
- Der Anteil der Betroffenen, bei denen die Krankheitssymptome innerhalb von einem Jahr ohne Behandlung nachlassen (Remission), wird auf 17,3% geschätzt. Das bedeutet, dass bei 82,7% der Betroffenen die Abhängigkeit bestehen bleibt.
- Besondere Risikofaktoren für die Entwicklung von cannabisbezogenen Störungen sind:
  - männliches Geschlecht (moderate Konfidenz),
  - junges Alter bei Erstkonsum (moderate Konfidenz),

  - Häufigkeit des Konsums (niedrige Konfidenz),
  - Ko-Konsum mit Tabak (moderate Konfidenz).
- Die Rolle von primären psychischen Störungen als Risikofaktoren für eine Cannabisabhängigkeit ist nicht geklärt, da die Datenlage hierzu heterogen ist (niedrige Konfidenz).
- Cannabisabhängigkeit ist nicht mit erhöhter Mortalität durch akute Intoxikation verbunden (hohe Konfidenz in die Evidenz).
- Gesundheitliche Belastungen, die mit Cannabisabhängigkeit in Verbindung stehen, werden auf 2 Millionen DALYs beziffert und machen 0,08% der gesamten globalen Gesundheitsbelastung aus (niedrige Konfidenz in die Evidenz).
- Insgesamt besteht ein großer globaler Mangel an Prävalenzschätzungen für cannabisbezogene Störungen. Die Studienlage ist veraltet und zeigt kein adäquates Abbild der aktuellen Situation.
- Es gibt Hinweise darauf, dass hochpotentes Cannabis zu einer schweren Abhängigkeit führt, insbesondere bei jungen Menschen. Eine weitere Untersuchung dieses Sachverhalts ist geboten.

Evidenzlage

- 5 methodisch gute Metaanalysen aus der „Global Burden of Disease" Study (2 davon schlossen 294 Studien ein, ansonsten keine Zahlen zu Studien oder Stichproben) und aktuelle Übersichtsarbeiten mit großer Fallzahl zum Thema „Cannabis und affektive Störungen bzw. Angststörungen".
- Insgesamt 7 Metaanalysen/systematische Reviews, 66 inkludierte Studien, >102.976 Teilnehmer (nicht alle Reviews bezifferten die Anzahl der Einzelstudien und Studienteilnehmer); darüber hinaus 6 Kohortenstudien (>60.000 Teilnehmer).

3.6 Psychotische Störungen

Rupert von Keller, Alkomiet Hasan, Dagmar Koethe, Joseph Kambeitz, Derik Hermann, Oliver Pogarell, Ulrich Preuss, Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Kristina Adorjan, F. Markus Leweke, Eva Hoch

3.6.1 Einleitung

Nach Peters (2011) wurde der Begriff „Psychose" lange Zeit für viele Formen des psychischen Andersseins und psychischer Krankheiten verwendet, die durch teils erkennbare Organ- oder Gehirnkrankheiten hervorgerufen werden oder deren organische Grundlagen hypothetisch sind. Der Begriff „Psychose" wurde wahrscheinlich erstmals 1845 von dem Psychiater Ernst von Feuchtersleben gebraucht. Der Terminus bezeichnete ursprünglich die „psychische Neurose", eine unter anderen Formen einer umfassenden Krankheitsgruppe. Der Terminus wird von Flemming aufgegriffen und kann in der deutschsprachigen Psychiatrie um 1875 neben bisher gebräuchlichen Bezeichnungen wie „Seelenstörung", „psychische Krankheit", „Geisteskrankheit", „Irresein" als eingeführt gelten. Er setzte sich im Laufe des 19. und 20. Jahrhunderts von der deutschen Psychiatrie ausgehend weltweit durch.

Während vor allem in Deutschland angenommen wird, die Veränderungen im Rahmen einer Psychose entstehen meist durch krankhafte Hirnveränderungen, die sich in psychiatrischer Symptomatik ausdrücken, hielt sich in den USA lange Zeit ein viel weiterer Psychosebegriff, der sich ausschließ nach dem Ausmaß der psychischen Auffälligkeiten und nach sozialen Gesichtspunkten richtete. Ursache und Art der Störung wurden außer Betracht gelassen (Peters 2011).

Das Diagnostische Manual Psychischer Störungen III hat den Begriff „Psychose" (fast) ganz fallengelassen und durch den weiteren Begriff „Störung" ersetzt. Dafür wurde zunehmend die Formulierung „psychotisch" gebraucht. Im DSM-IV wird dieser häufig und undifferenziert verwendet. Je nach Zusammenhang kann er sich auf Wahnsymp-

tome, ausgeprägte Halluzinationen, Denkstörungen oder ausgeprägte Verhaltensstörungen beziehen.

Bis heute ist kein Konsens über die Grenzen des Psychosebegriffes erreicht worden. Es ist bei der „persistierenden Unschärfe“ des Begriffs (H. Kindt) geblieben (Janzarik 2003).

Bezüglich der Häufigkeit psychotischer Störungen in Deutschland berichten Jacobi et al. (2014) ausgehend von einer repräsentativen landesweiten Erhebung von einer 12-Monats-Prävalenz psychotischer Störungen von 2,6% (95% KI: 2,1–3,2%). Demzufolge sind in Deutschland im Zeitraum eines Jahres etwa 1,7 Millionen Bürger von eine psychotischen Erkrankung betroffen.

Die Fragen, ob der Konsum von Cannabispräparaten das Risiko für das Auftreten einer psychotischen Störung begünstigt und/oder ob psychotische Störungen bei Cannabis konsumierenden Menschen häufiger und früher auftreten als bei Nichtkonsumenten, gehört mit zu den prominentesten Themen, die in der Cannabisforschung innerhalb der letzten 10 Jahre untersucht und diskutiert wurden. Ebenfalls im Interesse der Forschung steht die Frage, wie verbreitet Cannabiskonsum und cannabisbezogene Störungen (Abhängigkeit [F12.2] und schädlicher Gebrauch [F12.1]; Definition siehe ICD10) bei Menschen mit einer psychotischen Störung sind. Für den Behandlungsverlauf relevant ist zudem der Aspekt, ob und in welchem Ausmaß der Konsum von Cannabis den Verlauf einer psychotischen Störung beeinflusst.

Diese Fragen prüfen zum einen Forschungsansätze mit der Vermutung einer genetisch bedingten Vulnerabilität, die bei den betroffenen Cannabiskonsumenten zu einem erhöhten Psychoserisiko führen könnte. Zum anderen untersuchen auf bildgebenden Verfahren basierende Studien, inwieweit nachgewiesene neurostrukturelle Folgen des Cannabiskonsums mit der Entwicklung einer psychotischen Störung in Verbindung gebracht werden können.

Prinzipiell ist eine psychotische Störung als ein multifaktorielles Geschehen anzusehen, bei dessen Entstehung nicht nur Umwelteinflüsse, sondern auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Grundlage dieser Faktoren ist ein komplexer Vererbungsmodus, an dem eine Vielzahl von genetischen Varianten beteiligt ist.

3.6.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 3.6.3.)

Frage 3.11

Unterscheiden sich Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von psychotischen Störungen?

Frage 3.12

Unterscheiden sich Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten, die an einer psychotischen Störung erkranken, hinsichtlich des Zeitpunkts ihrer Ersterkrankung?

Frage 3.13

Wie hoch ist die Häufigkeit von Cannabiskonsum und von cannabisbezogenen Störungen bei Personen, die an einer psychotischen Störung erkrankt sind?

Frage 3.14

Unterscheiden sich der Verlauf und die spezifische Ausprägung der Symptomatik von psychotischen Störungen bei Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten?

Frage 3.15

Welche kausale Bedeutung hat Cannabiskonsum bei der Entstehung von psychotischen Störungen?

3.6.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Die systematische Literaturrecherche zu psychosespezifischen Risiken des Cannabiskonsums ergab 26 relevante systematische Reviews, die im Zeitraum von 2006–2016 veröffentlicht wurden. Dabei wurde in 14 Übersichtsarbeiten eine metaanalytische Aggregation der Daten durchgeführt. Die Gesamtstichprobenumfänge der 6 umfassendsten systematischen Reviews liegen dabei zwischen 10.000 und 113.802 Probanden:

- 11 systematische Reviews untersuchten Gesamtstichprobenumfänge zwischen 10.000 und 1.000 Probanden,
- 4 systematische Reviews untersuchten Stichprobengrößen zwischen 1.000 und 500 Probanden,
- 5 systematische Reviews berichten die eingeschlossene Gesamtstichprobengröße nicht.

Die größte durchgeführte Metaanalyse von Marconi et al. (2016) beinhaltet aggregierte Daten von über 66.816 Probanden.

8 systematische Reviews sind nach dem methodischen Rating (SIGN, 2015) von sehr guter (++) methodischer Qualität, 16 sind von akzeptabler methodischer Qualität und 2 sind von geringer (–) methodischer Qualität. Dabei unterscheiden sich die Evidenzgrade (OCEBM, 2011) der Übersichtsarbeiten wegen den verschiedenen eingeschlossenen Studientypen stark. Den höchsten Evidenzgrad 1 weisen die Metaanalysen von Schoeler und Monk (2016), Kraan et al. (2015) und von Zammit et al. (2008) auf.

Die Metaanalyse von Schoeler und Monk verglich den Krankheitsverlauf von Patienten mit Psychosen (Schizophrenie, schizoaffektive oder bipolare Störungen mit psychotischen Episoden), die im Zuge von Längsschnitterhebungen in 3 Gruppen unterteilt wurden: Cannabiskonsumenten, die nach dem Beginn ihrer Erkrankung den Cannabiskonsum beibehielten, Cannabiskonsumenten, die nach Krankheitsbeginn abstinent blieben, und psychotische Patienten, die keine Cannabiskonsumenten waren.

Die Forschungsergebnisse von Kraan et al. (2015) beziehen sich auf die Teilpopulation derjenigen Patienten, die aufgrund ihrer Symptomatik als Hochrisikopatienten für psychotische Erkrankungen eingestuft wurden, und basieren ausschließlich auf prospektiven Längsschnittuntersuchungen. Die Autoren untersuchten mögliche Einflüsse des Cannabiskonsums auf die Häufigkeit des Auftretens der Ersterkrankung an einer Psychose.

Ebenfalls mit dem Evidenzgrad 1 wurde die Metaanalyse von Zammit et al. (2008) bewertet, ihre Daten basieren ebenfalls auf prospektiven Längsschnittuntersuchungen. Die Autoren verglichen psychotische Patienten mit und ohne Cannabiskonsum hinsichtlich des Verlaufs ihrer Erkrankung.

Die 5 systematischen Reviews und Metaanalysen von Szoke et al. (2014), Malchow et al. (2013), Linscott und van Os (2013), Baldacchino et al. (2012) und Large et al. (2011) aggregierten die Ergebnisse von Querschnittserhebungen und wurden deshalb mit dem Evidenzgrad 3 beurteilt.

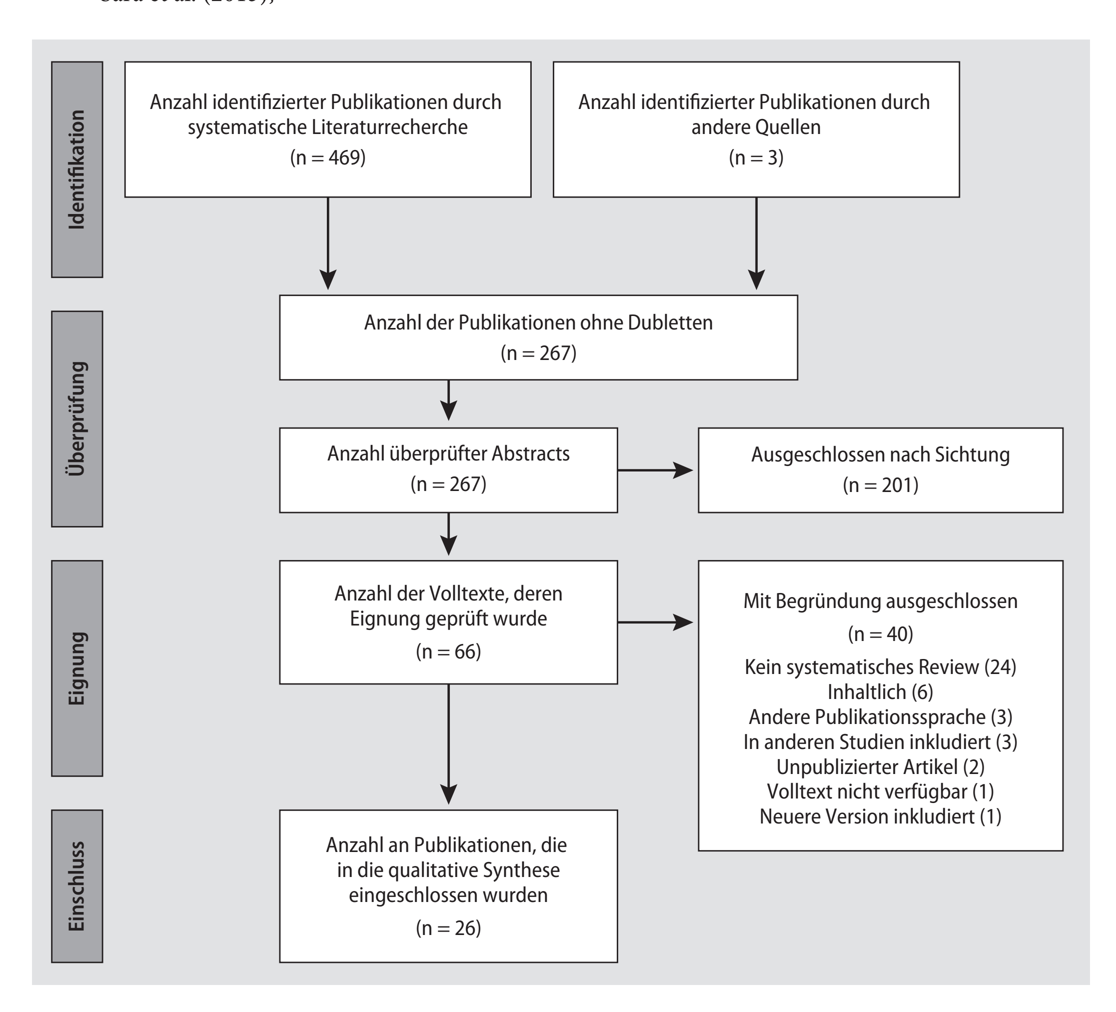
Aufgrund der zugrundeliegenden Studiendesigns wurden die Ergebnisse der folgenden 17 systematischen Reviews und Metaanalysen mit dem Evidenzgrad 4 beurteilt:

- Die Ergebnisse der Metaanalyse von Marconi et al. (2016) basieren auf Längs- und Querschnittstudien sowie auf Fallstudien und Fall-Kontroll-Studien.
- Das systematische Review von James et al. (2013) basiert auf Fall-Kontroll-Studien.
- Das systematische Review von Uliana et al. (2013) basiert auf Längsschnitt- und Querschnittstudien, Fall-Kontroll-Studien und Fallstudien.
- Das systematische Review von Rapp et al. (2012) basiert auf Longitudinal- und Querschnittstudien sowie auf Postmortemstudien.
- Das systematische Review von Ferretjans et al. (2012) basiert auf Querschnitts- und Postmortemstudien.
- Das systematische Review von Serafini et al. (2012) basiert auf 2 nicht näher bezeichneten Reviews, auf Längs- und Querschnittstudien sowie auf Fallstudien.

3

- Die Analyse von Moore et al. (2007) basiert auf Longitudinalstudien und Fall-Kontroll-Studien.
- Das systematische Review von Ben Amar und Potvin (2007) basiert auf Longitudinalstudien und nicht näher bezeichneten systematischen Reviews.
- Das systematische Review von Semple et al. (2005) basiert auf prospektiven Fall-Kontroll-Studien.
- Die Designs der in die Berechnungen eingegangenen Studien berichten nicht oder nur unvollständig die folgenden Autoren (◘ Abb. 3.8):
  - Myles et al. (2016),
  - Sara et al. (2015),
  - Cookey et al. (2014),
  - Geoffroy et al. (2013),
  - Myles et al. (2012),
  - Burns (2012),
  - Koskinen et al. (2010) sowie
  - Potvin et al. (2006), aktualisiert von Potvin et al. (2007),

Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).



◘ **Abb. 3.8** PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Psychose“

Darstellung der Evidenz

Die eingeschlossenen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Psychose“ stellt ◘ Tab. 3.13 dar.

Frage 3.11

? Unterscheiden sich Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von psychotischen Störungen?

THC kann in ausreichend hoher Dosis akute psychotische Symptome im Sinne einer Modellpsychose induzieren (Leweke und Koethe 2008). Diese psychotische Symptomatik sistiert nach wenigen Stunden, ohne dass Folgeschäden bekannt wären. Mit der Fragestellung, ob Cannabiskonsum die Häufigkeit des Auftretens einer psychotischen Störung (im Sinne einer länger andauernden Symptomatik) erhöht – im Vergleich zu Nichtkonsumenten – befassten sich die Metaanalysen von Kraan et al. (2015), Linscott und van Os (2013), Marconi et al. (2016), Moore et al. (2007), Semple et al. (2005) sowie das systematische Review ohne metaanalytische Datenaggregation von Ben Amar und Potvin (2007).

Kraan et al. (2015)

Kraan et al. (2015) erstellten eine Metaanalyse von sehr guter (SIGN-Rating: ++) methodischer Qualität (s. ◘ Tab. 3.13). Diese basiert auf 7 prospektiven Longitudinalstudien, die insgesamt 1.171 Personen mit einem Hochrisiko für Psychosen untersuchten (d. h. Menschen, die aufgrund ihrer Symptomatik als Hochrisikogruppe für psychotische Störungen eingestuft wurden) (Evidenzgrad 1). In dieser Gruppe konnten Kraan et al. keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum im Lebenszeitraum und einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit für psychotische Störungen feststellen (OR = 1,14; 95% KI: 0,86–1,52; p = 0,37). Für Personen die aktuellem Missbrauch oder Abhängigkeit von Cannabis (diagnostiziert gemäß Diagnostischem Manual Psychischer Störungen IV; APA 1994) berechnete die Metaanalyse von Kraan et al. (2015) eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten psychotischer Erkrankungen von 1,75 (95% KI: 1,14–2,71; p = 0,01).

Linscott und van Os (2013)

Linscott und van Os (2013) erstellten 1 systematisches Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 3) zu 95 Berichten, die 41 Prävalenz- und 35 Inzidenzraten von 61 Kohorten enthielten (s. ◘ Tab. 3.13). Bei der Prävalenz von psychotischem Erleben wurde für die Variable „Cannabiskonsum“ eine OR von 2,51 (95% KI: 1,84–3,43) (n = 8 Studien) berechnet. Bei der Inzidenz für psychotisches Erleben wurde für „Cannabiskonsum“ eine OR von 1,77 (95% KI: 1,20–2,61) (n = 3 Studien) berechnet. Alkoholkonsum, anderer Drogengebrauch, stressreiche oder traumatische Ereignisse, Leben in der Stadt und das Vorliegen von psychischen Erkrankungen sagten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für psychotisches Erleben vorher.

Marconi et al. (2016)

Marconi et al. (2016) werteten 571 Literaturquellen aus, von denen 18 Studien in das systematische Review eingeschlossen wurden, 10 davon in die Metaanalyse (6 Longitudinal-, 3 Querschnitts- und 1 Fall-Kontroll-Studien) (akzeptable methodischer Qualität, SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 4) (s. ◘ Tab. 3.13). Auf einer Gesamtstichprobengröße von 66.816 Personen basierend, berechnen die Autoren das Psychoserisiko. Intensiverer Cannabiskonsum war in allen eingeschlossenen Studien mit einem erhöhten Risiko für Psychosen assoziiert. In einem logistischen Regressionsmodell wurde für die intensivsten Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten eine OR von 3,90 (95% KI 2.84–5,34) für das Risiko für Schizophrenie und andere psychoserelevante Ergebnismaße berechnet. Für Personen mit „irgendeinem Cannabiskonsum im Lebenszeitraum“ lag die OR bei 1,97 (95% KI: 1,68–2,31). Die Ergebnisse legen einen dosisabhängigen Zusammenhang nahe.

Moore et al. (2007)

Moore et al. (2007) inkludieren Longitudinal- und Fall-Kontroll-Studien in ihre Metaanalyse von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 4) (s. ◘ Tab. 3.13). Die Arbeit

Tab. 3.13 Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Psychose“ (geordnet nach Evidenzgrad)

Cannabis und Psychose					
Studie	**Studientyp**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**
Kraan et al. (2015)	MA	n* = 7 n** = 1.171	Zusammenhang zwischen Psychosen und Cannabiskonsum bei Hochrisikopatienten (Menschen, die aufgrund ihrer Symptomatik als Hochrisikopatienten für psychotische Erkrankungen eingestuft wurden).	Publikationsbias positiv. Keine Kontrolle konfundierender Variablen.	1
Linscott & van Os (2013)	SR/MA	SR: n* = 95 n** >9.500 MA: n* = 3 n* >300	Zusammenhang von psychotischen Störungen und Cannabiskonsum sowie von psychotischen Ersterkrankungen und Cannabiskonsum.	Hohe Inkonsistenz der eingeschlossenen Studien.	3
Marconi et al. (2016)	MA	n* = 10 n** = 66.816	Zusammenhang von psychotischen Störungen und Cannabiskonsum.	Hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	4
Moore et al. (2007)	MA	n* und n** nicht berichtet	Zusammenhang von psychotischen Störungen und Cannabiskonsum.	Hinweise auf konfundierende Variablen in der Metaanalyse. Maß der Dosis wurde in den eingeschlossenen Studien heterogen erhoben.	4
Ben Amar und Potvin (2007)	SR	n* = 20 n** = 3.283	Zusammenhang von psychotischen Störungen und Cannabiskonsum.	Keine Kontrolle konfundierender Variablen	4
Semple et al. (2005)	MA	n* = 11 n** = 11.3802	Zusammenhang von psychotischen Störungen und Cannabiskonsum.	Nicht berichtet, keine Hinweise für Publikationsbias oder hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	4

* Anzahl inkludierter Studien; **Gesamtstichprobenumfang; MA = Metaanalyse; SR = systematisches Review

fand 11 Berichte zum Thema „Cannabis und Psychose“, die auf 7 Kohortenstudien basieren. Die Autoren berechneten eine OR für psychotische Symptome von 1,41 (95% KI: 1,20–1,65) in der Gruppe der Probanden, die jemals in ihrem Leben Cannabis konsumierten, und eine OR von 2,09 (95% KI: 1,54–2,84) für die Personen mit den intensivsten Gebrauchsmustern. Die Gesamtstichprobengröße wurde nicht berichtet.

Ben Amar und Potvin (2007)

Ben Amar und Potvin (2007) erstellten eine narrative Analyse von niedriger methodischer Qualität (SIGN-Rating: –; Evidenzgrad 4) über 10 Longitudinal- und prospektiven Fall-Kontroll-Studien, die eine Gesamtstichprobengröße von 107.694 Probanden untersuchten (s. ◘ Tab. 3.13). Die Systematik des Reviews wurde nur unzureichend berichtet, Informationen über die Qualität und das methodische Vorgehen der ebenfalls in die narrative Analyse einbezogenen 5 systematischen Reviews fehlen. Die Autoren sehen das Risiko für psychotische Störungen bei Cannabiskonsumenten als erhöht an. Dies gilt besonders bei erhöhtem Konsum im Jugendalter.

Semple et al. (2005)

Semple et al. (2005) untersuchten in ihrer Metaanalyse von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +) einen Studienpool von 11 prospektiven Fall-Kontroll-Studien, der hinsichtlich der Gesamtstichprobengröße zu über 90% mit der Population des systematischen Reviews von Ben Amar und Potvin (2007) überlappt (s. ◘ Tab. 3.13). Semple et al. (2005) analysierten Daten von insgesamt 113.802 Probanden.

Neben einer narrativen Zusammenfassung der Ergebnisse berechneten die Autoren eine Metaanalyse über 7 der eingeschlossenen Studien, wobei die Gesamtstichprobengröße der Analyse nicht berichtet wurde. Für das Auftreten einer Psychose ermittelten die Autoren in der durchgeführten Metaanalyse eine OR von 2,9 (95% KI: 2,4–3,6). Früher Konsum von Cannabis im Leben erhöhte das Risiko für eine Psychose. Bei psychotischen Symptomen wurde ein dosisabhängiger Effekt für vulnerable Gruppen gesehen (d. h. Cannabiskonsum in der Adoleszenz, Personen mit psychotischen Vorerfahrungen oder hohem genetischem Risiko für eine Schizophrenie).

Die Daten sprechen für Cannabis als unabhängigem Risikofaktor für die Entwicklung einer Psychose und von psychotischen Symptomen.

Frage 3.12


Unterscheiden sich Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten, die an einer Psychose erkranken, hinsichtlich des Zeitpunkts ihrer Ersterkrankung?

Diese Fragestellung ist von besonderer Relevanz, da eine frühere Erkrankung in einen entscheidenden Alterszeitraum in der Adoleszenz bzw. jungen Erwachsenenalter fällt, in der soziale Entwicklung (im Sinne von schulischer Ausbildung, sozialer Bindung etc.) stattfindet und mit ausgeprägten negativen psychosozialen Auswirkungen einhergehen kann. Es liegt eine Metaanalyse vor, die mit 2 Auswertungen veröffentlicht wurde (Myles et al. 2012; Large et al. 2011) (◘ Tab. 3.14).

Large et al. (2011)

Die Analyse von Large et al. (2011) ist von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +), basiert auf Querschnittserhebungen und wurde mit dem Evidenzgrad 3 beurteilt (s. ◘ Tab. 3.14). Die Recherche fand 443 Artikel, von denen 83 die Einschlusskriterien erfüllten. In den Metaanalysen wurden insgesamt 8.167 Personen mit Substanzgebrauch (Cannabis, Alkohol oder anderer Substanzgebrauch) mit 14.352 nicht konsumierenden Kontrollen hinsichtlich des Ersterkrankungsalters für Psychosen verglichen. Menschen, die Cannabis konsumierten, hatten dabei durchschnittlich einen 2,7 Jahre früheren Krankheitsbeginn psychotischer Störungen als die Gruppen, die keine Substanzen konsumierten (standardisierte mittlere Differenz; −0,414). Für Personen mit breiter definiertem Substanzkonsum war der Krankheitsbeginn 2,0 Jahre früher (standardisierte mittlere Differenz: −0,315) als bei Nichtkonsumenten.

Alkohol war nicht signifikant mit einem früheren Krankheitsbeginn assoziiert. Kritisch angemerkt werden muss, dass in keiner Kohortenstudie Tabakkonsum erfasst wurde.

Myles et al. (2012)

Die Analyse von Myles et al. (2012) ist ebenfalls von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +). Sie wurde aufgrund der verschiedenen eingeschlossenen Studientypen mit dem Evidenz-

3

Tab. 3.14 Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Psychose" (geordnet nach Evidenzgrad)

Psychose					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Large et al. (2011)	MA	n* = 83 n** = 22.519	Vergleich des Zeitpunkts der Ersterkrankung bei psychotischen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum.	Keine Hinweise auf Publikationsbias. Mögliche konfundierende Variable: Tabakkonsum bei Cannabiskonsumenten.	4
Myles et al. (2012)	MA	n* = 40 n** = 18.578	Vergleich des Zeitpunkts der Ersterkrankung bei psychotischen Patienten mit Cannabiskonsum und psychotischen Patienten mit Tabakkonsum.	Hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

grad 4 bewertet (s. Tab. 3.14). Die Autoren untersuchten den Zusammenhang von Cannabiskonsum (nicht aber von cannabisbezogenen Störungen) und dem durchschnittlichen Alter der erstmaligen Erkrankung an einer Psychose. Sie analysieren dabei auch den möglichen Einfluss von Tabak, dessen Konsum mit den meisten Formen des Cannabiskonsums verbunden ist.

Hinsichtlich des Zeitpunkts der Ersterkrankung wurden 3.199 Cannabis konsumierende Personen mit insgesamt 5.715 nicht konsumierenden verglichen, des Weiteren wurden diesbezüglich 5.562 Tabak konsumierende 4.102 nicht konsumierenden gegenübergestellt. Dabei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und dem Alter, in dem die Psychose zum ersten Mal auftrat. Cannabiskonsumenten waren zum Zeitpunkt der Ersterkrankung durchschnittlich um 32 Monate (2,7 Jahre) jünger als Personen, die kein Cannabis gebrauchten. Die Studie kontrollierte nach anderen, potenziell konfundierenden Variablen.

Frage 3.13

? Wie hoch ist die Häufigkeit von Cannabiskonsum und von cannabisbezogenen Störungen bei Personen, die an einer psychotischen Störung erkrankt sind?

Die Metaanalysen von Myles et al. (2016), Sara et al. (2015) und Koskinen et al. (2010) befassen sich mit dieser Fragestellung (Tab. 3.15).

Myles et al. (2016)

Myles et al. (2016) errechneten in ihrer Metaanalyse von akzeptabler Qualität (SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 4) auf der Grundlage einer Gesamtstichprobe von 6.321 Probanden eine Häufigkeit des Cannabiskonsums bei psychotischen Ersterkrankungen von 33,7% (95% KI: 31–39%) (s. Tab. 3.15). Die Wahrscheinlichkeit, nach der Ersterkrankung mit dem Konsum von Cannabis über 6 Monate oder länger (d. h. bis zu 10 Jahre) fortzufahren, geben die Autoren mit einer OR von 0,56 (95% KI: 0,40–0,79) an.

■ **Tab. 3.15** Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Psychose" (geordnet nach Evidenzgrad)

Psychose					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Myles et al. (2016)	MA	n* = 40 n** = 6.321	Häufigkeit des Cannabiskonsums zum Zeitpunkt der Ersterkrankung psychotischer Patienten. Häufigkeit von im Verlauf der Erkrankung beibehaltenem Cannabiskonsum.	Hinweise auf Publikationsbias hinsichtlich der Häufigkeit des Cannabiskonsums zum Zeitpunkt der Ersterkrankung.	4
Sara et al. (2015)	MA	n* = 64 n** = 22.500	Häufigkeit substanzbezogener Störungen bei psychotischen Patienten.	Hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Bias durch teilweise ausschließlich mittels Selbstbericht erhobenen Substanzkonsum möglich.	4
Koskinen et al. (2010)	MA	n* = 35 n** = 5.540	Häufigkeit cannabisbezogener Störungen bei Schizophreniepatienten.	Bias durch heterogene Studiendesigns möglich.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; MA = Metaanalyse

Sara et al. (2015)

Sara et al. (2015) geben in ihrer Metaanalyse von sehr guter methodischer Qualität (SIGN-Rating: ++; Evidenzgrad 4) auf der Grundlage einer Gesamtstichprobengröße von 22.500 Probanden eine Häufigkeit substanzbezogener Störungen bei psychotischen Patienten von 8,9% (95% KI: 7,4–10,5%) an, wobei der Cannabiskonsum, ausschließlich oder anteilig, als die am häufigsten konsumierte Substanz bei 43% der substanzbezogenen Störungen beteiligt ist (s. ■ Tab. 3.15). Dieser Anteil sei gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt deutlich erhöht.

In der Regel werden bei psychotischen Personen Urindrogentests durchgeführt, während die Häufigkeit von Cannabiskonsum in der Bevölkerung durch Befragungen ermittelt wird, sodass die Häufigkeit in der Bevölkerung eventuell unterschätzt wird.

Koskinen et al. (2010)

Koskinen et al. (2010) schließen 25 Studien in ihre metaanalytischen Berechnungen von sehr guter methodischer Qualität (SIGN-Rating: ++; Evidenzgrad 4) ein. Die Autoren identifizieren eine höhere Häufigkeit cannabisbezogener Störungen, wobei sich die Metaanalyse der Autoren ausschließlich auf Menschen mit einer schizophrenen Erkrankung (Gesamtstichprobengröße 5.540 Personen) bezieht (s. ■ Tab. 3.15). Der Median der aktuellen Rate der cannabisbezogenen Störungen lag bei 16,0% (Interquartil-Range 8,6–28,6; n = 10 Studien). Der Median der Rate im Lebenszeitraum betrug 27,1% (Interquartil-Range 12,2–38,5; n = 28 Studien). Die Rate der cannabisbezogen Störungen war deutlich höher bei Patienten mit einer ersten Episode einer psychotischen Störung als bei Personen mit einer chronischen Erkrankung (aktuell: 28,6% vs. 22,0%; Lebenszeit-Rate: 44,4–12,2%). Die Autoren ermittelten für jüngere Menschen mit einer Schizophrenie (<30 Jahre) höhere Raten cannabisbezogener Störungen (aktuell: 38,5%; Lebens-

zeitraum: 45,0%) als für ältere (>30 Jahre) (aktuelle Rate: 16,0%; Lebenszeitraum: 17,9%).

Die Studie zeigt, dass jeder vierte Patient mit einer Schizophrenie die Diagnosekriterien einer cannabisbezogenen Störung erfüllte. Die Störung war vor allem bei jungen Patienten mit einer ersten Krankheitsepisode häufig.

Frage 3.14

? Unterscheiden sich der Verlauf und die spezifische Ausprägung der Symptomatik von psychotischen Störung bei Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten?

Zu dieser Frage liegen Übersichtsarbeiten von Schoeler und Monk (2016), Zammit et al. (2008), Szoke et al. (2014), Baldacchino et al. (2012), Potvin et al. (2006, aktualisiert 2007) und Burns (2012) vor (◘ Tab. 3.16).

Schoeler und Monk (2016)

Schoeler und Monk (2016) untersuchten in ihrer Metaanalyse von sehr guter methodischer Qualität (SIGN-Rating: ++) die Symptombelastung und die Rückfallquote für Psychosen bei psychotischen Patienten mit Cannabiskonsum (s. ◘ Tab. 3.16). Die Autoren untersuchten eine Gesamtstichprobe von 16.565 psychotischen Personen, die im Zuge von Längsschnitterhebungen mit einem Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 6 Monaten untersucht wurden (Evidenzgrad 1). Schoeler und Monk führten bei den in die Analyse einbezogenen Studien ein methodisches Rating auf der Grundlage von STROBE-Checklisten (Elm et al. 2008) durch. In diesem wurden 17 der 24 einbezogenen Längsschnittstudien als qualitativ hochwertig klassifiziert.

Die Autoren unterteilten die Gesamtstichprobe der 16.565 Personen bei der metaanalytischen Aggregation der Daten nicht nur in Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten, sondern in 5.849 Cannabiskonsumenten, die nach dem Beginn der Erkrankung den Konsum beibehielten, 408 Cannabiskonsumenten, die den Konsum beendeten und bis zur Nachuntersuchung abstinent blieben, und 10.308 nicht konsumierende Personen, die weder vor noch während ihrer Erkrankung Cannabis konsumiert hatten.

Durch die umfangreiche Gesamtstichprobengröße und die in den anderen Übersichtsarbeiten zum Verlauf psychotischer Erkrankungen nicht vorgenommene Unterteilung der Cannabiskonsumenten in abstinente und mit dem Konsum fortfahrende Konsumenten konnten die Autoren erstmals Effekte des Konsums benennen, die in vorangegangenen Metaanalysen nicht aufgezeigt wurden: Bei Menschen, die weiter Cannabis konsumierten, zeigten sich gegenüber cannabisnaiven Patienten signifikante, mittelgroße Effekte einer erhöhten Rückfallquote für Psychosen ($d = 0,28$, 95% KI: 0,12–0,44; $p < 0,001$). Ebenso zeigte sich bei Personen, die weiter Cannabis konsumierten, eine gegenüber abstinenten Personen erhöhte Rückfallquote für Psychosen ($d = 0,36$, 95% KI: 0,22–0,50; $p < 0,001$). Abstinente Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Rückfallquote dagegen nicht signifikant ($d = 0,02$, 95% KI: 0,12–0,15; $p = 0,82$).

Ebenfalls zeigte sich bei Cannabiskonsumenten gegenüber Nichtkonsumenten ein signifikanter, mittelgroßer Effekt bezüglich einer erhöhten Dauer stationärer Aufenthalte ($d = 0,36$, 95% KI: 0,13–0,58; $p = 0,02$) sowie ein signifikanter, kleiner Effekt einer erhöhten Ausprägung der Positivsymptomatik (wie Halluzinationen oder Wahnvorstellungen) ($d = 0,15$, 95% KI: 0,01–0,29; $p = 0,04$). Bezüglich der Ausprägung der Negativsymptomatik (Antriebsminderung, sozialer Rückzug, neuropsychologische Defizite etc.) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabiskonsumenten, abstinenten Konsumenten und Nichtkonsumenten. Allerdings war das Funktionsniveau der Cannabiskonsumenten signifikant schlechter.

Diese Effekte des fortgeführten Cannabiskonsums spiegelten sich auch in einer weiteren sich über einen Teilbereich des eingeschlossenen Studienpools erstreckenden metaanalytischen Berechnung wider: In dieser über 7 der 24 eingeschlossenen Studien berechneten Metaanalyse (2.298 eingeschlossene Probanden) zeigte sich bei Cannabiskonsumenten eine gegenüber Nichtkonsumenten um das 1,97-Fache erhöhte Rückfallquote für Psychosen (95% KI: 1,46–2,65; $p < 0,001$). Dabei kontrollierten die Autoren eine mögliche Konfundierung der Ergebnisse durch die Variablen Geschlecht und Grad der Chronifizierung der Erkrankung.

■ **Tab. 3.16** Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Psychose" (geordnet nach Evidenzgrad)

Psychose					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Schoeler und Monk (2016)	MA	n* = 24 n** = 16.565	Symptombelastung und Rückfallquote für Psychosen bei psychotischen Patienten mit Cannabiskonsum.	Keine Kontrolle möglicher konfundierender Variablen (Medikation, Behandlung, kritische Lebensereignisse).	1
Zammit et al. (2008)	SR	n* = 10 n** nicht berichtet	Symptombelastung psychotischer Patienten mit Cannabiskonsum.	Inkonsistente Ergebnisse der vorliegenden Studien. Bias durch mögliche konfundierende Variablen.	1
Szoke et al. (2014)	MA	n* = 29 n** nicht berichtet	Symptombelastung von Menschen mit schizotypen Symptomen und Cannabiskonsum	Aufgrund stark differierender Stichprobengrößen (25–20.960 Probanden) mögliche Überlagerung der Ergebnisse von kleineren Stichproben durch große Stichproben.	3
Balda-cchino et al. (2012)	SR	n* = 8 n** = 614	Hinweise auf eine für Cannabiskonsumenten spezifisch ausgeprägte Symptombelastung psychotischer Erkrankungen.	Hohe Heterogenität bezüglich der in den eingeschlossenen Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien.	3
Burns (2012)	MA	n* = 7 n** = 1.453	Länge des Zeitraums von Krankheitsbeginn bis Behandlungsbeginn bei Cannabiskonsumenten.	Daten beruhen größteneils auf Selbstbericht der Patienten.	4
Serafini et al. (2012)	SR	n* = 45 n* nicht berichtet	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Suizidalität bei psychotischen Patienten.	Hohe Heterogenität und geringe methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.	4
Potvin et al. (2006, aktuali-siert 2007)	MA	n* = 20 n** = 3.283	Symptombelastung psychotischer Patienten mit Cannabiskonsum.	Mögliche Einflüsse konfundierender Variablen.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

Zammit et al. (2008)

Das systematische Review von Zammit et al. (2008) ist von sehr guter methodischer Qualität (SIGN-Rating: ++) und wurde mit dem Evidenzgrad 1 bewertet (s. ■ Tab. 3.16). Die Daten basieren auf 13 Längsschnittstudien mit insgesamt 52 berichteten Ergebnismaßen, die Gesamtstichprobengröße wurde nicht berichtet. Aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnismaße führten Zammit et al. keine metanalytischen Berechnungen durch.

Ein wichtiges Ergebnis des Reviews ist, dass Cannabiskonsum in den eingeschlossenen Studien

konsistent mit erhöhten Raten an Rückfällen und Krankenhausaufenthalten assoziiert war. Bei 14 Ergebnismaßen zeichnete sich eine statistische Signifikanz für eine höhere Symptombelastung bei den Cannabis konsumierenden Personen ab. Auf 7 Ergebnismaßen dagegen stellte sich eine geringere Belastung für diese Gruppe dar. Diese Assoziationen wurden in Studien gefunden, die Personen mit verschiedenen Formen von psychotischen Störungen, aber keine mit einer Schizophrenie oder entsprechenden Spektrumstörung einschlossen. In 31 Ergebnismaßen zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Szoke et al. (2014)

Szoke et al. (2014) verglichen in ihrer auf Querschnittserhebungen (29 Kohortenstudien mit Stichproben von 25–20.960 Probanden) basierenden Metaanalyse von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 3) den Zusammenhang von Cannabiskonsum und schizotypen Symptomen (s. ◘ Tab. 3.16). Die Autoren fanden bei allen Ergebnismaßen eine höhere Symptombelastung bei der Gruppe der Cannabis konsumierenden Probanden. Die Effektstärken bewegten sich dabei im niedrigen bis moderaten Bereich und waren auf allen Dimensionen der positiven schizotypen Symptomatik signifikant. Auf den Dimensionen der negativen schizotypen Symptomatik wurden keine signifikanten Effekte aufgezeigt.

Baldacchino et al. (2012)

Das systematische Review von Baldacchino et al. (2012) ist von sehr guter methodischer Qualität (SIGN-Rating: ++) und wurde mit dem Evidenzgrad 3 bewertet (s. ◘ Tab. 3.16). Die Autoren untersuchten eine auf 8 Querschnittserhebungen basierende Gesamtstichprobe von 614 Patienten hinsichtlich der Frage, ob eine für Cannabiskonsumenten spezifische Form der Symptomausprägung psychotischer Erkrankungen nachweisbar ist, die dann schlussfolgernd als „Cannabispsychose" bezeichnet werden könnte. Aufgrund der Heterogenität der vorliegenden Ergebnisse wurde von den Autoren auf eine metaanalytische Aggregation der Daten verzichtet. In der daraufhin durchgeführten narrativen Analyse der Forschungsergebnisse wurden von den Autoren keine Hinweise auf eine für Cannabiskonsumenten spezifische Symptomausprägung psychotischer Erkrankungen gefunden.

Burns (2012)

Burns (2012) verglich in seiner Metaanalyse von geringer methodischer Qualität (SIGN-Rating: –; Evidenzgrad 4) die Zeiträume vom Krankheitsbeginn bis zum Behandlungsbeginn bei insgesamt 1.453 Cannabis konsumierenden und nicht konsumierenden Personen mit psychotischen Ersterkrankungen (s. ◘ Tab. 3.16). Das Design der eingeschlossenen Studien und die Verteilung von Cannabiskonsumenten in der Gesamtstichprobe wurde vom Autor nicht berichtet. Obwohl sich die Menschen mit Cannabiskonsum im Durchschnitt geringfügig früher in Behandlung begaben, unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant.

Serafini et al. (2012)

In ihrem systematisches Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 4) untersuchten Serafini et al. (2012) den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Suizidalität bei Menschen mit einer psychotischen Störung (s. ◘ Tab. 3.16). Die Autoren verzichteten aufgrund der Heterogenität des aus insgesamt 45 Längs- und Querschnittstudien, Übersichtsarbeiten und Fallstudien bestehenden Studienpools auf eine metaanalytische Aggregation der Daten. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde von den Autoren als teilweise gering eingestuft, jedoch nicht im Einzelnen berichtet. Der Gesamtstichprobenumfang wurde ebensowenig benannt.

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse konnten die Autoren keine konsistenten Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und Suizid, suizidalen Handlungen oder suizidalen Impulsen und Gedanken bei Menschen mit einer psychotischen Störung aufzeigen.

Potvin et al. (2006/2007)

Die Metanalyse von Potvin et al. (2006, aktualisiert 2007) ist von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 4) und aggregierte Daten depressiver Symptomatik von insgesamt 3.283 schizophrenen Personen, von denen 1.680 zudem die Kriterien einer substanzbezogenen Störung erfüllten (s. ◘ Tab. 3.16). Das Design der ein-

geschlossenen Studien wurde von den Autoren nicht berichtet. Obwohl die Menschen mit einer Schizophrenie und substanzbezogenen Störungen insgesamt stärker durch depressive Symptome belastet waren, zeigte sich zwischen der Gruppe der Cannabis konsumierenden Personen und den nicht konsumierenden Personen kein Unterschied in der Ausprägung der depressiven Symptomatik.

Frage 3.15

? Welche kausale Bedeutung hat Cannabiskonsum bei der Entstehung von psychotischen Störungen?

Die Autoren Malchow et al. (2013), Cookey et al. (2014), James et al. (2013), Uliana et al. (2013), Geoffroy et al. (2013), Rapp et al. (2012) und Ferretjans et al. (2012) untersuchten anhand von auf bildgebenden Verfahren basierenden, neurostrukturellen und Genetikstudien die Frage, welche Bedeutung der Konsum von Cannabis bei der Genese von psychotischen Störungen zukommt (◘ Tab. 3.17). Im Fokus der Untersuchung standen dabei zum einen die These einer möglicherweise bei bestimmten Personen gegebenen genetischen Vulnerabilität, die beim Konsum von Cannabis das Risiko für psychotische Störungen erhöht, sowie die These, dass cannabiskonsumassoziierte hirnphysiologische Veränderungen das Risiko für psychotische Störungen erhöhen könnten.

Malchow et al. (2013)

Malchow et al. (2013) werteten in ihrem systematischen Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +) auf Querschnittserhebungen basierende funktionale und strukturelle MRT-Studien aus (Evidenzgrad 3) (s. ◘ Tab. 3.17). Die Gesamtstichprobe umfasste 224 Cannabis konsumierende und 214 nicht konsumierende Personen, die in der Frühphase der Schizophrenie oder zum Zeitpunkt der Ersterkrankung einer Psychose untersucht wurden, sowie 252 gesunde Kontrollprobanden.

Die Autoren untersuchten Hinweise auf cannabisassoziierte strukturelle Hirnveränderungen, die entweder zum Zeitpunkt der Ersterkrankung an einer Psychose oder in der Frühphase schizophrener Erkrankungen nachgewiesen werden können. Die Autoren fanden einige Hinweise dafür, dass chronischer Cannabisgebrauch die Gehirnmorphologie bei Menschen mit Schizophrenie verändert. Betrachtet man die Daten von Patienten mit einer ersten psychotischen Episode, gibt es jedoch keine überzeugende Evidenz dafür, dass diese Veränderung bereits vor der Schizophrenie stattgefunden hat. Es gibt schwache Evidenz dafür, dass Cannabismissbrauch die Gehirnstruktur von Menschen mit einem hohen Risiko für psychotische Störungen verändern könnte, jedoch fehlt eine Replikation dieser Studien bislang.

Methodisch problematisch ist, dass die Stichproben der einzelnen Studien möglicherweise zu klein waren, um differenzielle Hirneffekte zu entdecken.

Cookey et al. (2014)

Die Autoren untersuchten in ihrem systematischen Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +; Evidenzgrad 4) neurophysiologischen Auswirkungen des Cannabiskonsums in der frühen Phase der Schizophrenie (s. ◘ Tab. 3.17). Die Autoren werteten strukturelle MRT-Studien aus, wobei das zugrundeliegende Studiendesign nicht berichtet wurde. Cookey et al. (2014) untersuchten eine Gesamtstichprobe, die sich aus 593 Patienten in der Frühphase schizophrener Erkrankungen und 665 gesunden Kontrollprobanden zusammensetzte. Aufgrund der hohen Heterogenität der zugrundeliegenden Studienergebnisse führten die Autoren keine metaanalytische Aggregation der Daten durch. Die narrative Analyse der Daten ergab, dass schizophrene Erkrankungen in der Frühphase zu einer Reduktion des Volumens der weißen Substanz führen und dass diese Volumenminderung bei Cannabiskonsumenten stärker ausgeprägt war.

James et al. (2013)

Die Autoren fassten in ihrem systematischen Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +) die Ergebnisse von auf Fall-Kontroll-Studien basierenden funktionalen und strukturellen MRT-Studien zusammen (Evidenzgrad 4) (s. ◘ Tab. 3.17). Die untersuchte Gesamtstichprobe umfasste 932 Probanden, wobei sich unter diesen nur 67 Adoleszente mit einer Schizophrenie

Tab. 3.17 Inkludierte Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Psychose" (geordnet nach Evidenzgrad)

Psychose					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Malchow et al. (2013)	SR	n* = 16 n** = 500	Neurostrukturelle Auswirkungen des Cannabiskonsums zum Zeitpunkt der Ersterkrankung und in der Frühphase schizophrener Erkrankungen.	Hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien bezüglich der Eingrenzung der in die Untersuchung einbezogenen Hirnstrukturen. Technische Heterogenität der verwendeten MRT-Geräte.	3
Cookey et al. (2014)	SR	n* = 18 n** = 1.258	Neurophysiologische Auswirkungen des Cannabiskonsums in der Frühphase schizophrener Erkrankungen.	Hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Die Zahl der in die Auswertung einbezogenen Ergebnismaße wurde von den Autoren eingeschränkt.	4
James et al. (2013)	SR	n* = 24 n** = 932	Vergleich struktureller Hirnveränderungen bei adoleszenten Schizophreniepatienten mit/ohne Cannabiskonsum und gesunden Kontrollprobanden mit/ohne Cannabiskonsum.	Nur 67 Patienten in der Gesamtstichprobe, davon 29 Cannabiskonsumenten. Hohe Heterogenität der einbezogenen Studienergebnisse.	4
Uliana et al. (2013)	SR	n* = 14 n** = 7.767	Untersuchung der Gen-Umwelt-Interaktion bei Cannabiskonsum hinsichtlich der Ausprägung psychotischer Erkrankungen.	Mögliche Überlagerung kleiner Stichproben. Geringe statistische Power einzelner Studien. Hohe Heterogenität der Studiendesigns und der einzelnen Ergebnisse.	4
Geoffroy et al. (2013)	SR	n* = 2 n** nicht berichtet	Untersuchung der Gen-Umwelt-Interaktion unter anderem bezüglich der möglichen Auswirkung von Cannabiskonsum auf die Ausprägung psychotischer Erkrankungen.	Nur 2 der 8 untersuchten Studien berichten Ergebnisse zur möglichen Auswirkung des Cannabiskonsums.	4
Rapp et al. (2012)	SR	n* = 19 n** = 1.432	Neurophysiologische Auswirkungen des Cannabiskonsums.	Einfluss konfundierender Variablen, insbesondere Gebrauch anderer Substanzen.	4
Ferretjans et al. (2012)	SR	n* = 20 n** = 880	Mit dem Endocannabinoidsystem assoziierte genetische Vulnerabilität für psychotische Störungen.	Hohe Heterogenität der einbezogenen Studienergebnisse. Keine Kontrolle konfundierender Variablen.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

befanden, die mit 865 gesunden, adoleszenten Kontrollprobanden verglichen wurden. Die Autoren untersuchten dabei die Frage, ob bei Adoleszenten mit einer Schizophrenie strukturelle Hirnveränderungen nachweisbar sind, die auf den Konsum von Cannabis zurückgeführt werden können. Die Autoren fanden Hinweise auf reduzierte Volumina und reduzierte Dichten der weißen und grauen Substanz, konnten aber aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine arealspezifischen Veränderungen der Hirnstruktur benennen. Ob diese Volumenminderung durch Cannabis verursacht war oder bereits vor dem Cannabiskonsum bestand, kann aufgrund des Studiendesigns nicht beurteilt werden.

Uliana et al. (2013)

Uliana et al. (2013) untersuchten in ihrem systematischen Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +) genetische Studien zur Gen-Umwelt-Interaktion bezüglich der Identifikation von Risikogenen, die bei Cannabiskonsum zur Ausprägung psychotischer Erkrankungen führen könnten. Die Gesamtstichprobe umfasste 7.767 Probanden, deren Daten aus Kohorten-, Fall-Kontroll- und Fallstudien stammten (Evidenzgrad 4) (s. ◘ Tab. 3.17). Als vielversprechendes Kandidatengen identifizierten die Autoren das AKT1. Eindeutige Belege für eine genetische Vulnerabilität, die bei Cannabiskonsum zur Ausprägung von Psychosen führen kann, wurden von den Autoren nicht gefunden.

Geoffroy et al. (2013)

Die Autoren untersuchten in ihrem systematischen Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +) anhand von Genetikstudien, die mit bildgebenden Verfahren durchgeführt wurden, verschiedene Varianten möglicher Gen-Umwelt-Interaktionen bei psychotischen Erkrankungen. Zwei der eingeschlossenen Studien berichteten dabei Ergebnisse zu möglichen Auswirkungen des Cannabiskonsums. Dabei wurden von den Autoren weder die Teilstichprobengröße der beiden Cannabisstudien, die Gesamtstichprobengröße der im Review untersuchten Studien noch die Designs der eingeschlossenen Studien berichtet (Evidenzgrad 4) (s. ◘ Tab. 3.17).

Die Autoren fanden Hinweise, jedoch keine Belege für eine mögliche genetische Vulnerabilität, die bei Cannabiskonsum zur Ausprägung von Psychosen führen könnte. Des Weiteren fanden sich in einer Zwillingsstudie Hinweise dafür, dass Cannabiskonsum im Jugendalter das Risiko einer psychotischen Erkrankung erhöhen kann.

Rapp et al. (2012)

Die Autoren untersuchten in ihrem systematischen Review von sehr guter methodischer Qualität (SIGN-Rating: ++) auf der Grundlage von longitudinalen und querschnittlichen, strukturellen MRT- und Postmortem-Studien neurophysiologische Auswirkungen des Cannabiskonsums an einer Gesamtstichprobe von 1.432 Probanden (Evidenzgrad 4) (s. ◘ Tab. 3.17). Die Autoren fanden dabei Hinweise auf eine möglicherweise bei Menschen mit einer psychotischen Störung gegebene Vulnerabilität, die beim Gebrauch von Cannabis zum Volumenverlust in jenen Gehirnarealen führen kann, die eine hohe Dichte des Cannabinoidrezeptors CB-1 aufweisen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studienergebnisse waren heterogen.

Ferretjans et al. (2012)

Ferretjans et al. (2012) untersuchten in ihrem systematischen Review von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN-Rating: +) eine Gesamtstichprobe von 880 Probanden, die im Zuge von Querschnitts- und Postmortem-Studien sowie von den Autoren bezüglich des Studiendesigns nicht näher bezeichneten neurochemischen Studien untersucht wurden (Evidenzgrad 4) (s. ◘ Tab. 3.17). Die Autoren fanden mögliche, jedoch keine eindeutigen Hinweise dafür, dass starker Cannabiskonsum bei Personen mit einem hyperaktiven Endocannabinoidsystem möglicherweise über eine Reduktion des Endocannabinoids Anandamid zu einem erhöhten Risiko für Psychosen führen könnte.

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Psychosespezifische Alterseffekte des Cannabiskonsums bei Jugendlichen wurden in den hier inkludierten systematischen Reviews und Metaanalysen ausschließlich in den Übersichtsarbeiten von Geoffroy et al. (2013) und Semple et al. (2005)

nachgewiesen. Die Autoren beider Übersichtsarbeiten benannten Cannabiskonsum im Jugendalter als Risikofaktor für psychotische Störungen. Es fehlen auf der Ebene aggregierter Studienergebnisse spezifische Altersangaben zu vulnerablen Phasen der lebensgeschichtlichen Entwicklung bei jugendlichen Cannabiskonsumenten.

Des Weiteren wurde in den vorliegenden Übersichtsarbeiten zwar durchgehend zwischen den Effekten einer akuten Cannabisintoxikation und dem Vorliegen einer psychotischen Episode differenziert, jedoch unterschied nur ein Teil der hier vorgelegten 26 Übersichtsarbeiten einmalig auftretende Psychosen von chronischen Verläufen psychotischer Störungen. Diese Unterscheidung wurde nur im Bereich der Forschung zu cannabisbezogenen Störungen und zum Verlauf von psychotischen Störungen bei Cannabiskonsumenten getroffen. Eine Differenzierung zwischen einmaligen Episoden und chronischen Verläufen wäre dabei aber besonders bei Übersichtsarbeiten, die die Häufigkeit von Psychosen und den Zeitpunkt der Ersterkrankung bei Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten vergleichen, von großer Bedeutung. Zudem fand in den hier vorliegenden Übersichtsarbeiten zumeist keine – oder nur in sehr begrenztem Umfang – Kontrolle möglicher konfundierender Variablen (kritische Lebensereignisse, psychosespezifische hereditäre Vorbelastungen, körperliche Erkrankungen, Konsum von Alkohol, Konsum anderer Substanzen, sozioökonomischer Status etc.) statt.

In zukünftigen Forschungsarbeiten wäre eine umfangreichere Kontrolle konfundierender Variablen wünschenswert. Auch wäre es diesbezüglich wichtig, mögliche Wechselwirkungen zwischen dem Konsum von Cannabis und konfundierenden Variablen wie Alkoholkonsum, dem Konsum anderer Substanzen, der Medikation mit spezifischen Gruppen von Psychopharmaka oder dem Eintreten kritischer Lebensereignisse zu prüfen. Eine Klärung des Einflusses dieser möglichen Wechselwirkungen auf die Häufigkeit von psychotischen Erkrankungen bei Cannabiskonsumenten, den Zeitpunkt der Ersterkrankung oder die Häufigkeit cannabisbezogener Störungen bei Menschen mit einer psychotischen Störung könnte die hier vorgelegten Forschungsergebnisse spezifizieren und gegebenenfalls erweitern.

Des Weiteren fehlen bei den Übersichtsarbeiten zur Vorverlagerung des Zeitpunkts der Ersterkrankung bei Cannabiskonsumenten und zu den Auswirkungen des Cannabiskonsums auf den Krankheitsverlauf psychotischer Patienten Metaanalysen, die eine dosisspezifische Aggregation der vorliegenden Forschungsergebnisse vornehmen. Dosisspezifische Ergebnisse liegen auf metaanalytischer Ebene nur bezüglich der Häufigkeit von psychotischen Erkrankungen bei Cannabiskonsumenten vor. Die diesbezüglich aktuellste Metaanalyse von Marconi et al. (2016) zeigt deutlich höhere Häufigkeiten psychotischer Störungen bei Cannabiskonsumenten auf als die Analyse von Moore et al. (2007).

Auf europäischer Ebene gibt es Hinweise für einen deutlichen Anstieg im THC-Gehalt von Cannabisprodukten (Haschisch und Marihuana) (EMCDDA 2017). Aus diesem Grund stellt sich die Frage, ob der hohe THC-Anteil in Cannabispräparaten Auswirkungen auf das Erkrankungsrisiko, Ersterkrankungsalter, die Symptombelastung oder die Rückfallquote für Psychosen sowie die Abhängigkeitsentwicklung bei Cannabis konsumierenden, psychotischen Menschen hat.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Erhebung bzw. Kontrolle der Variablen „Alter“ und „Konsumbeginn“ in Querschnitts- und Längsschnittstudien
- Unterscheidung zwischen einmaligen Episoden und chronischen Verläufen psychotischer Störungen in Querschnitts- und Längsschnittstudien
- Untersuchung und Kontrolle der Einflüsse möglicher konfundierender Variablen (wie z. B. Konsum von Alkohol, Tabak und anderen psychotropen Substanzen, Behandlung mit Psychopharmaka, Eintreten kritischer Lebensereignisse)

- Untersuchung linearer Zusammenhänge zwischen Intensität des Cannabiskonsums (nach Menge, Häufigkeit, Frequenz) und dem Zeitpunkt der Ersterkrankung bzw. Krankheitsverlauf von Menschen mit einer psychotischen Erkrankung
- Erforschung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Cannabinoidprofil (z. B. hoher THC-Gehalt, sehr geringer CBD-Gehalt in der letzten Dekade) von Cannabisprodukten als Risiko für Psychosen und der Häufigkeit des Neuauftretens von Psychosen bei Cannabiskonsumenten, dem Zeitpunkt der Ersterkrankung, der Symptombelastung, dem Risiko für eine Exazerbation einer Psychose sowie der Häufigkeit von cannabisbezogenen Störungen bei Menschen mit einer Psychose

3.6.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.11 – Häufigkeit psychotische Störungen

? Unterscheiden sich Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von psychotischen Störungen?

› **Zusammenfassend kann ausgesagt werden, dass sich die eingeschlossenen Metaanalysen auf epidemiologische Forschungsarbeiten mit sehr umfassenden Fallzahlen beziehen und einheitlich eine bei Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten erhöhte Häufigkeit von psychotischen Störungen zeigen.**

Aufgrund der einheitlichen Datenlage, der hohen Anzahl an Studien und umfassenden Fallzahlen wird die Konfidenz der Evidenz hier nach CER-Qual (Lewin et al. 2015) als hoch bewertet. Metaanalytische Berechnungen (Moore et al. 2007; Marconi et al. 2016) zeigten für die Konsumentengruppen mit den niedrigsten Konsumraten Häufigkeiten psychotischer Störungen, die um das 1,4- bzw. 2,0-Fache gegenüber Nichtkonsumenten erhöht waren. In den Konsumentengruppen mit den höchsten Konsumraten waren die Häufigkeiten psychotischer Störungen um das 2,0- bzw. 3,4-Fache erhöht. Dabei weisen neuere Veröffentlichungen tendenziell höhere Häufigkeiten von psychotischen Erkrankungen bei Cannabiskonsumenten auf. Die Gründe hierfür sind unklar, vermutlich haben Dosiseffekte, Alkoholkonsum, Konsum anderer Drogen, Wechselwirkungen mit Medikamenten und der in den letzten Jahren gestiegene THC-Gehalt der konsumierten Cannabispräparate einen gewissen Einfluss.

Die von der Häufigkeit des Auftretens zu differenzierende Häufigkeit der Ersterkrankung an einer Psychose (Inzidenz) wurde nur in einer der hier vorliegenden Metaanalysen separat berechnet. Die sich auf eine vergleichsweise kleine Gesamtstichprobe beziehende Metaanalyse (Linscott und van Os 2013) ergab eine im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 1,8-Fache erhöhte Häufigkeit der Ersterkrankung an einer Psychose bei Cannabiskonsumenten.

In der Gruppe der Hochrisikopatienten zeigen die ebenfalls auf einer vergleichsweise kleinen Gesamtstichprobe basierenden metaanalytischen Berechnungen (Kraan et al. 2015) keine gegenüber nicht konsumierenden Hochrisikopatenten signifikant erhöhte Häufigkeit psychotischer Erkrankungen bei den Cannabis konsumierenden Hochrisikopatienten. Ausschließlich für Hochrisikopatienten mit cannabisbezogenen Störungen geht aus den Forschungsergebnissen eine 1,8-fach erhöhte Häufigkeit psychotischer Erkrankungen hervor. Die Diskrepanzen dieser Befunde gegenüber den sich auf die Normalbevölkerung beziehenden Forschungsergebnissen könnten jedoch durch das generell bei Hochrisikopatienten deutlich erhöhte Risiko für psychotische Störungen erklärt werden.

Beantwortung der Frage 3.12 – Zeitpunkt der Ersterkrankung

❓ Unterscheiden sich Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten, die an einer psychotischen Störung erkranken, hinsichtlich des Zeitpunkts ihrer Ersterkrankung?

Das Ersterkrankungsalter von Menschen mit einer Psychose mit oder ohne Cannabiskonsum untersuchte eine Metaanalyse mit 2 Publikationen, die sich beide auf sehr große Gesamtstichproben bezogen (Large et al. 2011; Myles et al. 2012). Gegenüber Patienten ohne Cannabiskonsum war der Zeitpunkt der Ersterkrankung bei Cannabis konsumierenden Patienten im Schnitt um 2,7 Jahre vorverlagert. Aufgrund der einheitlichen Datenlage, der hohen Anzahl an Studien und umfassenden Fallzahlen wird die Konfidenz der Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als hoch bewertet.

Beantwortung der Frage 3.13 – Konsumhäufigkeit psychotisch Erkrankter

❓ Wie hoch ist die Häufigkeit von Cannabiskonsum und von cannabisbezogenen Störungen bei Personen, die an einer psychotischen Störung erkrankt sind?

Zur Häufigkeit von Cannabiskonsum und von cannabisbezogenen Störungen bei Menschen mit psychotischen Störungen liegen 3 Metaanalysen mit sehr umfangreichen Gesamtstichprobengrößen vor. Hinsichtlich der Häufigkeit des Cannabiskonsums bei Patienten mit psychotischen Störungen zeigte sich in metaanalytischen Berechnungen (Myles et al. 2016), dass der Cannabiskonsum bei psychotischen Patienten zum Zeitpunkt der Ersterkrankung mit 33,7% gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht ist. Die Wahrscheinlichkeit, nach der Ersterkrankung mit dem Konsum von Cannabis fortzufahren, ist jedoch bei Cannabiskonsumenten, die erstmals an einer Psychose erkrankt sind, niedriger als bei Cannabiskonsumenten, die nicht an einer Psychose erkrankt sind. Cannabiskonsumenten, die erstmals an einer Psychose erkrankt sind, haben gegenüber nicht erkrankten Cannabiskonsumenten eine auf das 0,6-Fache reduzierte Wahrscheinlichkeit, nach dem Zeitpunkt ihrer Erkrankung mit dem Konsum von Cannabis über 6 Monate oder länger fortzufahren.

Hinsichtlich der Häufigkeit von cannabisbezogenen Störungen bei psychotischen Patienten kann ausgesagt werden, dass diese Patientengruppe im Verlauf ihrer Erkrankung gegenüber der Normalbevölkerung deutlich stärker durch den schädlichen Gebrauch von Cannabis sowie durch Cannabisabhängigkeit belastet ist. Auch befinden sich unter psychotischen Patienten deutlich mehr regelmäßige und gelegentliche Cannabiskonsumenten als in der Normalbevölkerung. Metaanalytische Berechnungen zeigten diesbezüglich eine Häufigkeit substanzbezogener Störungen bei psychotischen Patienten von 8,9%, von denen cannabisbezogene Störungen mit 43% den größten Anteil ausmachen (Sara et al. 2015).

In der Subgruppe der Menschen mit Schizophrenie finden sich jedoch noch deutlich mehr an cannabisbezogenen Störungen erkrankte Patienten. Koskinen et al. (2010) zeigen, dass die Rate der cannabisbezogen Störungen bei Patienten mit einer ersten Episode einer psychotischen Störung höher war als bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung (aktuell: 28,6% vs. 22,0%; Lebenszeitrate: 44,4–12,2%). Die Autoren ermittelten für jüngere Menschen mit einer Schizophrenie (<30 Jahre) höhere Raten cannabisbezogener Störungen (aktuell: 38,5%; Lebenszeitraum: 45,0%), als für ältere Personen (>30 Jahre) (aktuelle Rate: 16,0%; Lebenszeitraum: 17,9%) geschätzt wurden.

Aufgrund der nicht ganz einheitlichen Datenlage, der hohen Anzahl an Studien und umfassenden Fallzahlen wird die Konfidenz der Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat bewertet.

Beantwortung der Frage 3.14 – Verlauf und Symptomatik psychotischer Störungen Questions Start

? Unterscheiden sich der Verlauf und die spezifische Ausprägung der Symptomatik von psychotischen Störung bei Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten?

Die epidemiologische Forschung zu Cannabis und dem Krankheitsverlauf psychotischer Erkrankungen befasst sich vorrangig mit dem Vergleich der Symptombelastung zwischen Cannabis konsumierenden und nicht konsumierenden Patienten. Bezüglich der Rückfallquote und der Symptombelastung psychotischer Patienten zeigte sich in der Metaanalyse von Schoeler und Monk (2016), dass Patienten mit Cannabiskonsum schwerere Krankheitsverläufe aufwiesen als abstinente.

Die Autoren unterschieden in der ihnen vorliegenden Gesamtstichprobe Cannabiskonsumenten, die nach Krankheitsbeginn mit dem Cannabiskonsum fortfuhren, Cannabiskonsumenten, die nach Krankheitsbeginn abstinent wurden, und nicht konsumierende Patienten. Dabei zeigte sich bei mit dem Konsum fortfahrenden Cannabiskonsumenten gegenüber Nichtkonsumenten eine um das 2,0-Fache erhöhte Rückfallquote für Psychosen. Abstinente Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Rückfallquote dagegen nicht signifikant.

Ebenfalls zeigte sich bei Cannabiskonsumenten gegenüber Nichtkonsumenten ein signifikanter, mittelgroßer Effekt bezüglich einer erhöhten Dauer stationärer Aufenthalte sowie der Schwere der Positivsymptomatik.

In einer Arbeit von Zammit et al. (2008) war Cannabiskonsum konsistent mit einem erhöhten Rückfallrisiko und Krankenhausaufenthalten assoziiert. Bezüglich der Dauer zwischen dem Zeitpunkt der Ersterkrankung an einer Psychose und dem Beginn der Behandlung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Cannabis konsumierenden und nicht konsumierenden Patienten (Burns 2012).

Der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Suizid, suizidalen Handlungen oder suizidalen Impulsen und Gedanken bei psychotischen Patienten wurde in einem systematischen Review (Serafini et al. 2012) untersucht. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse konnten die Autoren diesbezüglich jedoch keine konsistenten Zusammenhänge aufzeigen. Ausgehend von einem sich auf eine vergleichsweise kleinen Gesamtstichprobengröße beziehenden systematischen Review (Baldacchino et al. 2012) wurden keine Hinweise auf eine als „Cannabispsychose" zu bezeichnende, spezifische Form der Symptomausprägung bei Cannabiskonsumenten gefunden.

Aus den hier diskutierten Untersuchungen zum Krankheitsverlauf und die Frage, ob und in welchem Ausmaß psychotische Patienten Cannabis mit der Intention der Eigenmedikation ihrer Symptomatik konsumieren, wird in ► Abschn. 4.6 dieser Expertise erörtert. Die Konfidenz in die Evidenz wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingeschätzt.

Beantwortung der Frage 3.15 – kausale Bedeutung des Cannabiskonsums

? Welche kausale Bedeutung hat Cannabiskonsum bei der Entstehung von psychotischen Störungen?

Wie oben bereits dargestellt, ist die Häufigkeit des Auftretens psychotischer Erkrankungen bei gelegentlichem Cannabiskonsum um das 1,4- bis 2,0-Fache erhöht, bei hoher Konsumintensität zeigte sich eine um das 2,0- bis 3,4-Fache erhöhte Häufigkeit psychotischer Erkrankungen. Dies ist die Basis für die Vermutung, dass Cannabiskonsum Psychosen verursacht, aber noch kein Beweis. Die Assoziation Cannabispsychose kann auch durch andere Faktoren vermittelt sein, z. B. durch ein psychisches Trauma, das Cannabis zum Betäuben traumatischer Erinnerungen attraktiv macht, und, unabhängig vom Cannabiskonsum, das Risiko für Psychosen erhöht.

Solche konfundierenden Variablen können bis zu einem gewissen Grad statistisch kontrolliert werden, indem sie erfasst werden und mit in die statistischen Modelle eingehen. In dem systematischen Review von Moore et al. 2007 wurde dieser Ansatz verfolgt und 60 verschiedene konfundie-

rende Variablen berücksichtigt, z. B. Konsum von Alkohol und anderer Drogen, Persönlichkeitsvariablen, soziodemographische Variablen, intellektuelle Fähigkeiten und psychische Probleme. Es wurde auch versucht, Schwierigkeiten in der diagnostischen Einschätzung zu berücksichtigen, insbesondere, dass nicht alle Studien psychotische Symptome genau genug von Cannabisintoxikationssymptomen oder Entzugssymptomen abgrenzen. Durch die daraus abgeleitete statistische Korrektur musste der Zusammenhang von Cannabiskonsum und Psychose um 45% nach unten korrigiert werden.

Nach Korrektur blieb ein 1,4-fach erhöhter Zusammenhang für jeglichen Cannabiskonsum („ever use") und ein 2,1-fach erhöhter Zusammenhang für hohe Konsumintensität bestehen.

Ein weiterer Ansatzpunkt, kausale Zusammenhänge zu identifizieren, besteht in der Aufdeckung detaillierter neurobiologischer Mechanismen, die aufklären, wie Cannabiskonsum auf Nervenzellen und das Gehirn wirkt und welche genetischen Varianten mit Cannabiskonsum interagieren. Dementsprechend werden im Folgenden Studien zu bildgebenden Untersuchungen des Gehirns und genetische Studien beschrieben.

4 systematische Reviews mit mittelgroßen Gesamtstichprobengrößen untersuchten die Frage, ob cannabiskonsumassoziierte hirnphysiologische Veränderungen das Risiko für psychotische Erkrankungen erhöhen können. Das systematische Review mit dem höchsten Grad der Evidenz bezüglich dieser Fragestellung (Malchow et al. 2013) befasste sich mit Untersuchungen an Patienten, die zum Zeitpunkt der Ersterkrankung oder in der Frühphase der Schizophrenie untersucht wurden. Die Autoren berichteten, dass die Befundlage zu cannabisassoziierten hirnphysiologischen Veränderungen, die mit einem erhöhten Risiko für Psychosen in Verbindung gebracht werden könnten, zu heterogen sei, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen.

3 weitere systematische Reviews (Rapp et al. 2012; Cookey et al. 2014; James et al. 2013) berichteten, bezüglich dieser Fragestellung Hinweise, jedoch keine eindeutigen Belege gefunden zu haben, dass bei den untersuchten Patienten reduzierte Volumina und Dichten der weißen und grauen Substanz sowie reduzierte Volumina von Gehirnarealen mit einer hohen Dichte des Cannabinoidrezeptors CB-1 mit dem Konsum von Cannabis assoziiert seien und möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für psychotische Erkrankungen in Verbindung gebracht werden könnten (s. ◘ Tab. 3.13, ◘ Tab. 3.14, ◘ Tab. 3.15, ◘ Tab. 3.16 und ◘ Tab. 3.17).

In den letzten Jahren konnten im Bereich der psychiatrischen Genetik große Fortschritte erzielt werden. Es wurden zahlreiche Assoziationsstudien zur Identifikation genetischer Risikovarianten durchgeführt. Im Rahmen von Kandidaten-Gen-Studien wurde zunächst getestet, ob bestimmte genetische Varianten (Einzelnukleotidpolymorphismen) mit einem erhöhten Krankheitsrisiko einhergehen. Dabei wurden Kandidatengene wie AKT1, CNR1, BDNF, SLC6A4 identifiziert, die auf einen Zusammenhang von Cannabiskonsum und die Entstehung einer psychotischen Störung deuteten (Uliana et al. 2013). Ebenso berichteten 2 weitere systematische Reviews (Ferretjans et al. 2012; Geoffroy et al. 2013) Hinweise, jedoch keine eindeutigen Belege, für eine mögliche Gen-Umwelt-Interaktion gefunden zu haben. Ferretjans et al. (2012) berichteten zudem ausgehend von vergleichsweise kleinen Teilstichproben, die im Zuge von neurochemischen Studien untersucht wurden, über spezifischere Hinweise, die eine Eingrenzung dieser möglichen Gen-Umwelt-Interaktion auf eine genetisch bedingte Vulnerabilität des endocannabinoiden Systems nahelegen.

Aufgrund zu geringer Strichprobenumfänge konnten in den meisten Studien nur wenige replizierbare Ergebnisse erzielt werden. Zudem wurde der Fokus auf wenige Polymorphismen in den für Proteine kodierenden Regionen in der DNA-Sequenz gelegt. Inzwischen ist jedoch bekannt, dass assoziierte Varianten komplexer polygener Erkrankungen oft in Bereichen der Introns oder zwischen den Genen liegen (Zondervan 2011) (Goes 2016).

Ein Durchbruch bei der Identifikation von Risikoallelen wurde durch genomweite Assoziationsstudien erzielt. Bei diesen Studien werden mit modernen Hochdurchsatzverfahren sehr viele Polymorphismen parallel auf Assoziationen mit dem Erkrankungsrisiko getestet. Ebenfalls sammeln internationale Konsortien viele Stichproben

einzelner Forschungsgruppen, was zu kontinuierlich ansteigenden Fallzahlen und somit zu einer erhöhten statistischen Aussagekraft führt. In den kommenden Jahren sind durch den enormen technischen Fortschritt im Bereich der genomischen Hochdurchsatztechnologien („Next Generation Sequencing") neue Erkenntnisse nicht nur zum Einfluss häufig vorkommender Polymorphismen, sondern auch bei selteneren Varianten zu erwarten.

Eine Schlussfolgerung, die man aus genomweiten Assoziationsstudien ziehen kann ist, dass viele Einzelnukleotidpolymorphismen mit jeweils nur kleinen Effektgrößen das Erkrankungsrisiko bestimmen (hohe Polygenizität). Eine Möglichkeit, dieses polygene Risiko einfach zu erfassen, ist die Berechnung eines polygenen Risiko-Scores (PRS). Dieser spiegelt das komplexe multifaktorielle Zusammenspiel von kodierenden und nicht-kodierenden Sequenzen der DNA bei der Entstehung psychischer Erkrankungen wider.

Zusammengefasst kann die Frage, welche Rolle dem Cannabiskonsum bei der Entstehung von psychotischen Störungen zukommt, nicht abschließend beantwortet werden. In epidemiologischen Studien musste die Stärke des Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und Psychose nach unten korrigiert werden, wenn andere Faktoren berücksichtigt werden, die ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Psychosen verbunden sind. Nur in einer Studie (Moore et al. 2015) wurde umfangreich versucht, diese Faktoren zu korrigieren, dann blieb ein 1,4- bis 2,1-fach erhöhtes Risiko bestehen, durch Cannabiskonsum eine Psychose zu entwickeln.

Bildgebende Studien konnten bisher keinen Beitrag zur Aufklärung des Zusammenhangs von Cannabiskonsum und Psychose leisten. Genetische Untersuchungen sprechen dafür, dass eine genetisch bedingte Vulnerabilität für psychotische Erkrankungen auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für den Konsum von Cannabis verbunden ist. Das bedeutet, dass Personen mit einem hohen genetischen Risiko für Psychosen, z. B. mit an Psychose erkrankten Familienmitgliedern, häufiger und mehr Cannabis konsumieren als Personen mit niedrigem Psychoserisiko. Cannabisspezifische Risikogene wurden zwar identifiziert, konnten jedoch bisher nicht mit einem erhöhten Risiko für psychotische Erkrankungen in Verbindung gebracht werden.

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage wird die Konfidenz in die Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als gering eingeschätzt.

3.6.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Geschlechtsunterschiede

Männer konsumieren häufiger Cannabis als Frauen, daher sind auch mehr Männer unter den Cannabis konsumierenden Patienten mit psychotischen Erkrankungen zu finden. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Vulnerabilität, durch Cannabiskonsums eine Psychose zu entwickeln, wurden in 11 der hier diskutierten Forschungsarbeiten untersucht. Hinweise auf Geschlechtsunterschiede wurden dabei nicht gefunden.

Altersunterschiede

Außerhalb der Arbeiten zur Forschungsfrage einer möglichen Vorverlagerung des Zeitpunkts einer psychotischen Ersterkrankung durch Cannabiskonsum befassten sich 7 der hier vorliegenden systematischen Reviews mit der Untersuchung möglicher Effekte von Altersunterschieden auf psychosespezifische Risiken des Cannabiskonsums. Bezüglich des Einflusses des Cannabiskonsums auf den Verlauf psychotischer Erkrankungen fanden sich in der Metaanalyse von Schoeler und Monk (2016) keine Hinweise auf Altersunterschiede. Hinsichtlich einer möglicherweise bei Cannabiskonsumenten gegebenen spezifischen Form der Symptomausprägungen von psychotischen Erkrankungen fanden Baldacchino et al. (2012) keine Effekte von Altersunterschieden. Auch Sara et al. (2015) berichteten in ihrer Metaanalyse hinsichtlich der Verteilung von Cannabiskonsum, cannabisbezogenen Störungen oder Cannabisabhängigkeit bei Menschen mit psychotischer Störung keine Alterseffekte.

In der Untergruppe der gegenüber den übrigen psychotischen Patienten durch cannabisbezogene Störungen sehr viel stärker belasteten Menschen

mit Schizophrenie konnten Koskinen et al. (2010) eine signifikant erhöhte Belastung von jüngeren Patienten unter 30 Jahren durch cannabisbezogene Störungen nachweisen. In der Gruppe der unter 30-jährigen Menschen mit Schizophrenie erfüllten 39% (aktuell) bzw. 45% (Lebenszeitraum) die Kriterien einer cannabisbezogenen Störung, in der Gruppe der über 30-jährigen Patienten dagegen nur 16% bzw. 18%.

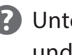
In der Metaanalyse von Moore et al. (2007) wurden mögliche Altersunterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von psychotischen Störungen bei Cannabiskonsumenten untersucht, wobei sich keine signifikanten Effekte bestätigen ließen. Dagegen zeigen die Ergebnisse einer im systematischen Review von Geoffroy et al. (2013) zitierten Zwillingsstudie, dass Cannabiskonsum im Jugendalter als Risikofaktor für psychotische Störungen gelten kann. Ebenso ergaben die auf narrativer Ebene im systematischen Review von Semple et al. (2005) untersuchten Daten von 113.802 Probanden Hinweise darauf, dass häufiger Konsum im Jugendalter als zusätzlicher Risikofaktor für eine spätere Ausprägung der psychotischen Störungen identifiziert werden kann.

3.6.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur früheren Cannabis-Expertise

Seit der Cannabisexpertise von Petersen und Thomasius (2007) hat sich die Evidenzlage zum Thema „Cannabis und psychotische Störungen" deutlich verbessert. Von Petersen und Thomasius wurden 23 systematisch recherchierte cross-sektionale und longitudinale Einzelstudien inkludiert (Publikationszeitraum: 2001–2006). Metaanalysen oder systematische Reviews zu dieser Thematik wurden von den Autoren nicht zitiert. Die Stichprobengrößen in diesen Einzelstudien waren zum Teil bereits sehr groß und betrugen bis zu 50.087 Probanden.

Mittlerweile liegt eine große Anzahl an sehr sorgfältig durchgeführten systematischen Literaturrecherchen vor. Im Rahmen dieser Expertise wurden 26 systematische Reviews mit Gesamtstichprobengrößen bis zu 113.802 Probanden identifiziert (Publikationszeitraum: 2005–2016).

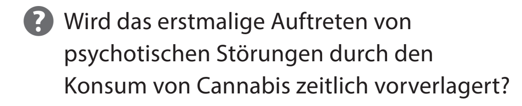
Frage 3.11



Unterscheiden sich Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von psychotischen Störungen?

Petersen und Thomasius (2007) fanden in den von ihnen analysierten 7 Längs- und 3 Querschnittstudien bei Cannabiskonsumenten ein erhöhtes Psychoserisiko für Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten (ORs = 1,6–2,9). Diese Häufigkeiten können durch unsere Expertise bestätigt werden. Sie bezieht sich jedoch auf die sehr viel größere Datenbasis von 5 großen, methodisch hervorragend durchgeführten Metaanalysen, die sich auf bis zu 95 eingeschlossene Einzelstudien beziehen und Gesamtstichprobenumfänge von bis zu 66.816 Probanden umfassen. In den metaanalytischen Berechnungen von Moore et al. (2007) und Marconi et al. (2016) fanden sich darüber hinaus dosisabhängige Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und der Häufigkeit des Auftretens psychotischer Störungen. Patienten mit intensiverem Cannabiskonsum erkrankten häufiger an Psychosen als Patienten mit geringem Konsum.

Frage 3.12



Wird das erstmalige Auftreten von psychotischen Störungen durch den Konsum von Cannabis zeitlich vorverlagert?

Petersen und Thomasius identifizierten 6 Querschnittstudien (Publikationszeitraum: 2003–2006), in denen der Zeitpunkt der Ersterkrankung bei Psychosepatienten mit Cannabiskonsum konsistent früher war als der von jenen ohne Cannabiskonsum. Ausgehend von 2 dieser Studien (mit 361 inkludierten Probanden) schätzten Petersen und Thomasius den Unterschied zwischen beiden Patientengruppen auf ca. 5 Jahre ein. In der hier vorliegenden Cannabisexpertise kann der Befund eines niedrigeren Ersterkrankungsalters bestätigt werden. Er stützt sich dabei auf 2 große Metaanalysen mit sehr viel größeren Patientenpopulationen. Myles et al. (2012) und Large et al. (2011)

(22.519 bzw. 18.578 inkludierte Probanden) identifizieren ebenfalls eine frühere Ersterkrankung von Psychosepatienten mit Cannabiskonsum im Vergleich zu Psychosepatienten ohne Cannabiskonsum. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug durchschnittlich 2,7 Jahre und ist somit nur etwa halb so groß wie in den Studien bei Petersen und Thomasius.

Frage 3.13

Wie hoch ist die Häufigkeit von Cannabiskonsum und von cannabisbezogenen Störungen bei Personen, die an einer psychotischen Störung erkrankt sind?

Petersen und Thomasius trafen zu dieser Fragestellung wegen der 2006 vorliegenden, schwachen Evidenz keine Aussage. Unsere Expertise untersuchte zu dieser Fragestellung 3 Metaanalysen (Publikationszeitraum 2010–2016), die sich auf bis zu 64 Einzelstudien und Gesamtstichprobenumfänge von bis zu 22.500 Probanden beziehen. Myles et al. (2016) zeigten in metaanalytischen Berechnungen, dass der Cannabiskonsum bei psychotischen Patienten zum Zeitpunkt der Ersterkrankung mit 33,7% gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht ist. Metaanalytische Berechnungen von Sara et al. (2015) ermittelten eine Häufigkeit substanzbezogener Störungen bei psychotischen Patienten von 8,9%, von denen cannabisbezogene Störungen mit 43% den größten Anteil ausmachen. In der Subgruppe der Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis finden sich, der Metaanalyse von Koskinen et al. (2010) zufolge, jedoch noch deutlich mehr an cannabisbezogenen Störungen erkrankte Patienten. In der Gesamtpopulation der untersuchten Schizophreniepatienten waren 16% (aktuell), 45% (Lebenszeitraum), in der Gruppe der unter 30-jährigen Patienten sogar 39% bzw.45% von cannabisbezogenen Störungen betroffen.

Frage 3.14



Unterscheiden sich der Verlauf und die spezifische Ausprägung der Symptomatik von psychotischen Erkrankungen bei Cannabiskonsumenten und Nichtkonsumenten?

Petersen und Thomasius trafen zu dieser Fragestellung wegen der 2006 vorliegenden, schwachen Evidenz keine Aussage. Unsere Expertise untersuchte zu dieser Fragestellung 7 systematische Reviews (Publikationszeitraum: 2006–2016), wobei auf Basis der aktuellsten und umfangreichsten Metaanalyse (Schoeler und Monk, 2016), die eine Gesamtstichprobe von 16.565 im Rahmen von 24 Einzelstudien untersuchten psychotischen Patienten umfasst, erstmals konsistente Schlüsse zu dieser Fragestellung gezogen werden konnten: Bei Cannabis konsumierenden Patienten zeigte sich eine um das 2,0-Fache erhöhte Rückfallquote für Psychosen. Cannabis konsumierende Patienten, die abstinent wurden, unterschieden sich bezüglich ihrer Rückfallgefahr nicht von Patienten, die zu keinem Zeitpunkt Cannabis konsumiert hatten. Patienten, die Cannabis konsumierten, hatten des Weiteren eine erhöhte durchschnittliche Verweildauer in stationären Behandlungen und eine erhöhte Ausprägung ihrer Positivsymptomatik.

Frage 3.15



Welche kausale Bedeutung hat Cannabiskonsum bei der Entstehung von psychotischen Störungen?

Petersen und Thomasius (2007) berichteten zu dieser Fragestellung die Ergebnisse einer Genetikstudie an 812 Probanden, diese stellte eine mögliche Assoziation zwischen genetisch bedingter Vulnerabilität, adoleszentem Cannabiskonsum und einem erhöhten Risiko für psychotische Störungen her. Aufgrund fehlender Replikationsstudien bzw. dem Fehlen weiterer Studien zu dieser Thematik, die einen Abgleich dieser Ergebnisse möglich gemacht hätten, verwiesen Petersen und Thomasius (2007) auf die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Untersuchungen zu dieser Fragestellung.

Unsere Expertise untersuchte zu dieser Fragestellung 7 Übersichtsarbeiten, darunter 4 Über-

sichtsarbeiten, die Studien mit bildgebenden Verfahren zusammenfassten, sowie 3 Übersichtsarbeiten zu neurochemischen Studien und genetischen Studien (Publikationszeitraum: 2012–2014). Diese bezogen sich auf bis zu 24 Einzelstudien und umfassten Gesamtstichprobenumfänge von bis zu 7.767 Probanden.

Uliana et al. (2013) fanden in ihrem systematischen Review Hinweise, jedoch keine eindeutigen Belege, für eine genetische Vulnerabilität, die bei bestimmten Personen im Falle eines vorliegenden Cannabiskonsums das Risiko für Psychosen erhöhen könnte. Ausgehend von einer sehr heterogenen Befundlage identifizierten die Autoren das Gen AKT-1 als das vielversprechendste Kandidaten-Gen für diesen Ursache-Wirkungs-Zusammenhang.

Ebenso berichteten 2 weitere systematische Reviews (Ferretjans et al. 2012; Geoffroy et al. 2013), Hinweise, jedoch keine eindeutigen Belege für eine mögliche Gen-Umwelt-Interaktion gefunden zu haben. Ferretjans et al. (2012) berichteten zudem ausgehend von vergleichsweise kleinen Teilstichproben, die im Zuge von neurochemischen Studien untersucht wurden, über spezifischere Hinweise, die eine Eingrenzung dieser möglichen Gen-Umwelt-Interaktion auf eine genetisch bedingte Vulnerabilität des endocannabinoiden Systems nahelegen. Malchow et al. (2013) befassten sich mit Untersuchungen an Patienten, die zum Zeitpunkt der Ersterkrankung oder in der Frühphase der Schizophrenie mit bildgebenden Verfahren untersucht wurden. Die Autoren berichteten, dass die Befundlage zu cannabisassoziierten hirnphysiologischen Veränderungen, die mit einem erhöhten Risiko für Psychosen in Verbindung gebracht werden könnten, zu heterogen sei, um klare Schlussfolgerungen zu ziehen.

Drei weitere systematische Reviews (Cookey et al. 2014, James et al. 2013; Rapp et al. 2012) berichteten bezüglich dieser Fragestellung, Hinweise gefunden zu haben, dass bei den untersuchten Patienten reduzierte Volumina und Dichten der weißen und grauen Substanz sowie reduzierte Volumen von Gehirnarealen mit einer hohen Dichte des Cannabinoidrezeptors CB-1 mit dem Konsum von Cannabis assoziiert seien und möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für psychotische Störungen in Verbindung gebracht werden könnten.

3.6.7 Hauptbefunde im Überblick

- Psychosen treten bei Cannabiskonsumenten häufiger auf als bei Personen, die kein Cannabis konsumieren (hohe Konfidenz der Evidenz).
- Bei gelegentlichem Cannabiskonsum ist die Häufigkeit des Auftretens psychotischer Erkrankungen um das 1,4- bis 2,0-Fache erhöht; bei hoher Konsumintensität zeigt sich eine um das 2,0- bis 3,4-Fache erhöhte Häufigkeit psychotischer Störungen (hohe Konfidenz der Evidenz).
- Der Zeitpunkt der Ersterkrankung bei Menschen mit psychotischen Störungen, die Cannabis konsumieren, ist gegenüber nicht konsumierenden durchschnittlich um 2,7 Jahre vorverlagert (hohe Konfidenz der Evidenz).
- Bezüglich des Verlaufs psychotischer Störungen zeigte sich bei Cannabis konsumierenden Patienten eine 2,0-fach erhöhte Rückfallquote für Psychosen. Cannabis konsumierende Patienten, die abstinent wurden, unterschieden sich bezüglich ihrer Rückfallgefahr nicht von Patienten, die zu keinem Zeitpunkt Cannabis konsumiert hatten. Menschen mit einer psychotischen Störung und Cannabisgebrauch hatten eine erhöhte durchschnittliche Verweildauer in stationären Behandlungen und eine stärkere Ausprägung ihrer Positivsymptomatik (moderate Konfidenz der Evidenz).
- Psychotische Patienten konsumierten häufiger Cannabis und sind häufiger von cannabisbezogenen Störungen betroffen als die Normalbevölkerung (moderate Konfidenz der Evidenz).
- Menschen mit einer Schizophrenie treten als besonders belastete Untergruppe hervor. Hier waren die jüngeren Patienten (d. h. im Alter von 30 Jahren und jünger) am häufigsten von cannabisbezogenen Störungen betroffen.
- Die kausale Bedeutung des Cannabiskonsums bei der Entstehung von psychotischen Störungen ist bislang nicht geklärt (geringe Konfidenz der Evidenz).

Evidenzlage
26 systematische Reviews mit Metaanalysen:
- 6 systematische Reviews mit 10.000–113.800 inkludierten Personen,
- 11 systematische Reviews mit 1.000–10.000 inkludierten Personen,
- 4 systematische Reviews mit 500–1.000 inkludierten Personen,
- 5 systematische Reviews ohne Angaben von inkludierten Personen.

3.7 Affektive Störungen und Angststörungen

Eva Hoch, Rupert von Keller, Sophia Schmieder, Chris Maria Friemel, Derik Hermann, Udo Bonnet, Ulrich Preuss, Miriam Schneider

3.7.1 Einleitung

Unter „affektiven Störungen" werden laut der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen, 10. Aufl. (ICD-10) (Dilling et al. 2010) psychische Erkrankungen zusammengefasst, die sich primär in einer Veränderung der allgemeinen Stimmungslage oder Affektivität äußern. Zu den Störungsbildern in dieser Kategorie zählen beispielsweise Depressionen, eine parallel dazu oder singulär vorliegende Angstsymptomatik oder einer pathologisch gehobene Stimmung (Manie/Hypomanie).

Während unipolare depressive Störungsbilder durch eine niedergeschlagene Stimmung, den Verlust von Antrieb, Freude und Interesse gekennzeichnet sind, stellen sich bipolare Störungen durch ein wechselseitiges Ungleichgewicht von niedergedrückter und pathologisch gehobener Stimmungslage dar. Störungsbilder können mit oder ohne psychotische Störungen auftreten. In seltenen Fällen liegt eine pathologisch gehobene Stimmung (Manie/Hypomanie) ohne zuvor oder danach auftretende depressive Symptomatik vor (unipolare Manie).

Während Angststörungen entweder auf spezifische Situationen beschränkt bleiben (spezifische Phobie) oder in generalisierter Form auftreten (generalisierte Angststörung) und zumeist einen kontinuierlichen zeitlichen Verlauf zeigen, weisen depressive und bipolare Störungsbilder in der Regel einen episodischen Verlauf auf. Depressive und gegebenenfalls manische Episoden treten dann vor oder nach Phasen mit unauffälliger Stimmungslage auf, wobei die Episoden mit gedrückter oder gehobener Stimmung mehrere Tage bis mehrere Monaten andauern können. In seltenen Fällen chronifizierter Krankheitsverläufe kann es zu einer dauerhaft vorliegenden depressiven Symptomatik oder zu einer dauerhaft pathologisch gehobenen Stimmungslage kommen.

In Deutschland erkranken 7,7% aller Erwachsenen pro Jahr an einer depressiven Störung (95% KI: 6,9–8,6%), 1,5% (95% KI: 1,1–2,0%) an bipolaren Störungen und 15,3% (95% KI: 14,2–16,6%) an Angststörungen (Jacobi et al. 2014). Hochgerechtet entspricht dies schätzungsweise 4,9 Millionen Menschen mit Depressionen, 1,0 Millionen mit bipolaren Störungen und 9,8 Millionen mit Angststörungen.

3.7.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 3.7.4.)

Frage 3.16

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und Angststörungen?

Frage 3.17

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und depressiven Störungen bzw. Suizidalität?

Frage 3.18

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und bipolaren Störungen?

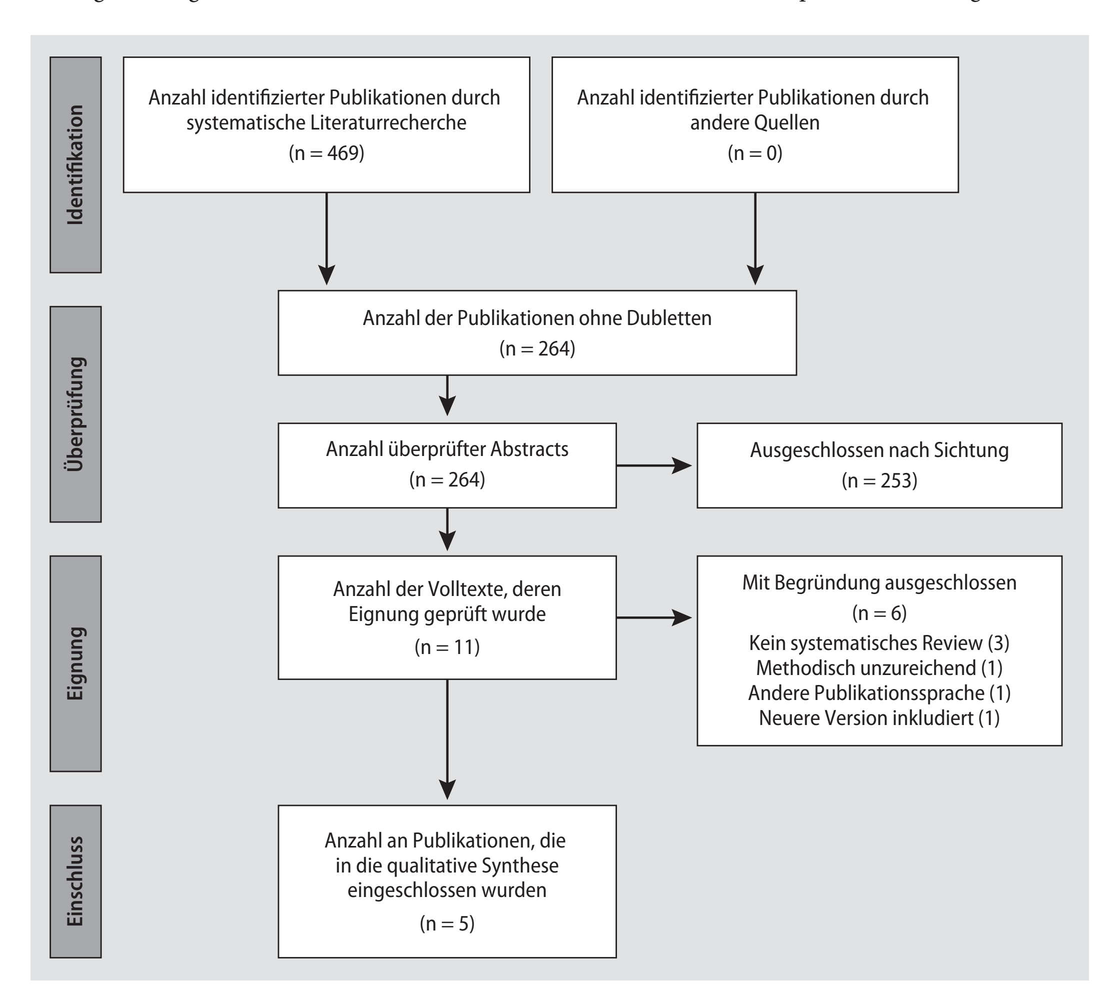
3.7.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Zur Beantwortung der klinischen Fragestellung wurden insgesamt 4 systematische Literaturrecherchen durchgeführt:

- Erste Literaturrecherche: eine globale Recherche nach systematischen Reviews zum Thema „Cannabis und affektive Störungen bzw. Angststörungen",
- Zweite Literaturrecherche: eine De-novo-Recherche nach Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und Angststörungen" (ab dem Jahr 2014),
- Dritte Literaturrecherche: eine De-novo-Recherche nach Longitudinalstudien zum Thema „Cannabis und depressive Störungen" (ab dem Jahr 2014),
- Vierte Literaturrecherche: eine De-novo-Recherche nach Longitudinalstudien zum Thema „Cannabis und bipolare Störungen" (ab dem Jahr 2015).

Die 1. systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews zum Thema „Cannabis und affektive Störungen" ergab 469 Treffer (◘ Abb. 3.9). Nach Entfernen der Duplikate wurden 264 Arbeiten auf die Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und 11 Volltexte überprüft. Davon eingeschlossen



◘ **Abb. 3.9** PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und affektive Störungen bzw. Angststörungen"

werden konnten 5 relevante systematische Reviews, die im Zeitraum von 2007–2015 veröffentlicht wurden (Cairns et al. 2014, 2015; Kedzior und Laeber 2014; Lev-Ran et al. 2014; Moore et al. 2007). Mit Ausnahme von Moore et al. (2007) wurden in allen Übersichtsarbeiten metaanalytische Auswertungen durchgeführt. Die Gesamtstichprobenumfänge der systematischen Reviews von Gibbs et al. (2015), Kedzior und Laeber (2014) sowie Lev-Ran et al. (2014) liegen zwischen 14.918 und 112.000 Probanden.

Die letzten beiden systematischen Reviews sind nach SIGN von sehr guter methodischer Qualität (SIGN 2015), die anderen 3 Reviews (Gibbs et al. 2015; Cairns et al. 2014; Moore et al. 2007) sind von akzeptabler Qualität. Die Evidenzgrade (OCEBM 2011) der eingeschlossenen 5 Übersichtsarbeiten unterschieden sich dabei entsprechend der zugrundeliegenden Studientypen hinsichtlich der Evidenzgrade: 1, 3 und 4. Mit dem höchsten Grad der Evidenz wurden die auf Längsschnittuntersuchungen basierenden Metaanalysen von Gibbs et al. (2015), Cairns et al. (2014) und Lev-Ran et al. (2014) beurteilt. Die Metaanalyse von Kedzior und Laeber (2014) basiert auf Längs- und Querschnittsuntersuchungen und wurde daher mit dem Evidenzgrad 3 bewertet. Das systematische Review von Moore et al. (2007) berichtete allerdings das Design der eingeschlossenen Studien nicht und wurde mit dem Evidenzgrad 4 bewertet.

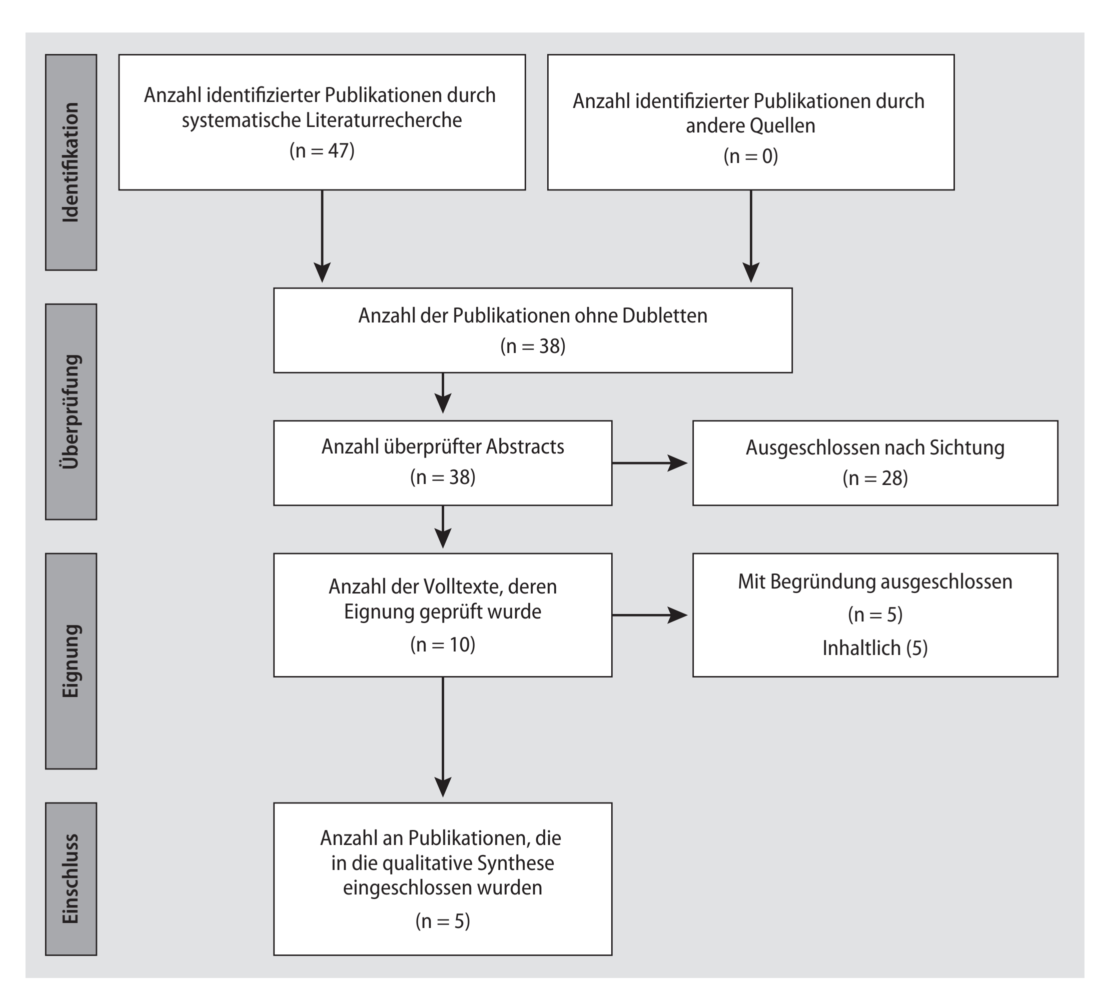
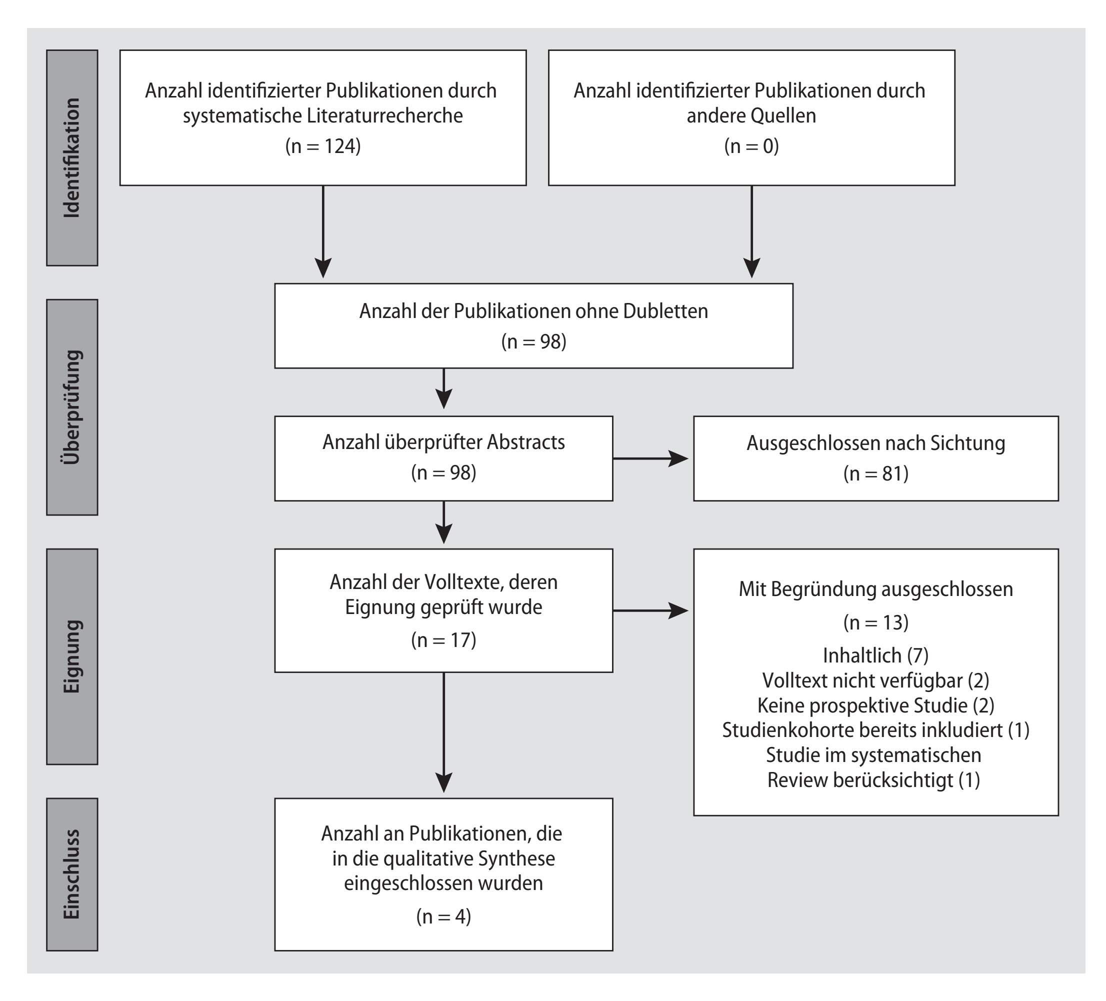


Abb. 3.10 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und Angststörungen"

Die 2. systematische Literaturrecherche war eine De-novo-Recherche nach Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und Angststörungen". Ausgehend von der aktuellsten, vorliegenden Metaanalyse von Kedzior und Laeber (2014) wurde anhand der Suchkriterien und Suchstrings dieser Autoren eine Update-Recherche für die Jahre 2014–2016 durchgeführt. Die Recherche (◘ Abb. 3.10) ergab 47 Treffer, nach Entfernung der Duplikate wurden 38 Studien gescreent, 10 Volltexte wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, 5 Studien wurden eingeschlossen (4 Longitudinalstudien, eine Querschnittserhebung).

Die 4 Longitudinalstudien von Feingold et al. (2016), Danielsson et al. (2016), Cougle et al. (2015) und Degenhardt et al. (2013) sind von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN 2015) und wurden entsprechend ihres Studiendesigns mit dem Evidenzgrad 2 bewertet. Die Querschnittstudie von Saban et al. (2014) ist ebenfalls von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN 2015) und wurde mit dem Evidenzgrad 3 bewertet. Der Gesamtstichprobenumfang dieser 5 Studien betrug 46.773 Probanden.

Die 3. systematische Literaturrecherche war eine De-novo-Recherche nach Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis, Depressivität, Depressionen und Suizidalität". Ausgehend von der aktuellsten vorliegenden Metaanalyse von Lev-Ran et al. (2014) wurde anhand der Suchkrite-



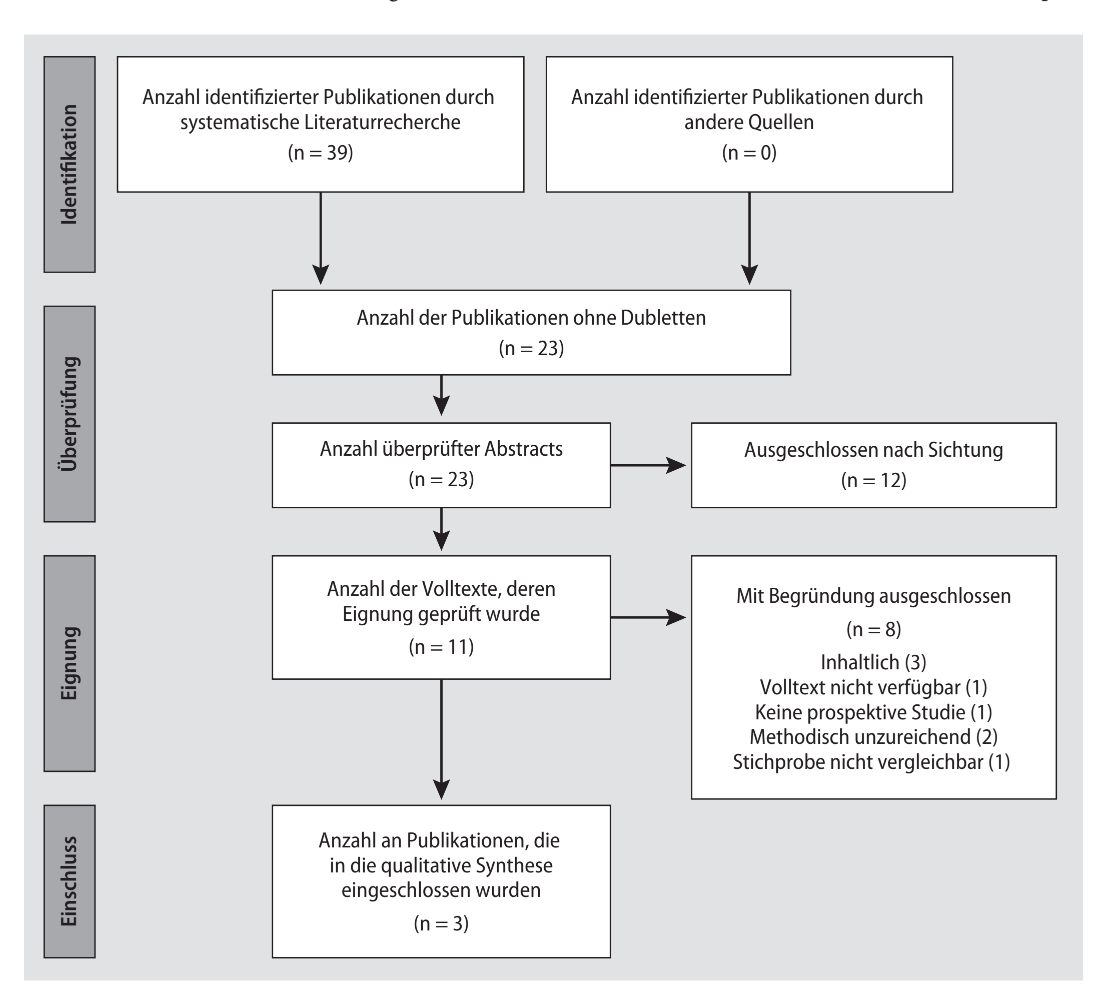
◘ **Abb. 3.11** PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und Depression"

rien und Suchstrings dieser Autoren eine Update-Recherche für die Jahre 2014–2016 durchgeführt. Diese Aktualisierungsrecherche (◘ Abb. 3.11) brachte 124 Treffer, nach Entfernung der Duplikate wurden 98 Studien gescreent, 17 Volltexte wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, 4 Studien wurden eingeschlossen (Danielsson et al. 2016; Baggio et al. 2014; Feingold et al. 2015; Pacek et al. 2013).

Alle 4 Studien sind von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN 2015) und wurden mit dem Evidenzgrad 2 bewertet. Der Gesamtstichprobenumfang betrug über alle Reviews 69.575 Probanden.

Die 4. systematische Literaturrecherche war eine De-novo-Recherche nach Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und bipolare Störungen". Ausgehend von der aktuellsten, vorliegenden Metaanalyse von Gibbs et al. (2015) wurde anhand der Suchkriterien und Suchtstrings dieser Autoren eine Update-Recherche nach Longitudinalstudien für die Jahre 2015 und 2016 durchgeführt. Diese Aktualisierungsrecherche (◘ Abb. 3.12) brachte 39 Treffer, nach Entfernen der Duplikate wurden 23 Studien gescreent, 11 Volltexte wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, 3 Studien wurden eingeschlossen (Cougle et al. 2015; Feingold et al. 2015; Tyler et al. 2015).

Alle 3 Studien sind von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN 2015) und wurden entspre-



◘ **Abb. 3.12** PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und bipolare Störungen"

chend ihres Studiendesigns mit dem Evidenzgrad 2 bewertet. Der Gesamtstichprobenumfang betrug dabei 34.677 Probanden.

Alle systematischen Reviews, Metaanalysen und Einzelstudien dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN 50-Checkliste (SIGN 2015) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Cannabis und Angststörungen

Zum Themenbereich „Cannabis und Angststörungen" wurden im Rahmen der globalen Recherche nach systematischen Reviews sowie in der De-novo-Recherche nach Quer- und Längsschnittstudien folgende Studien inkludiert:

- die Metaanalyse von Kedzior und Laeber (2014),
- das systematische Review von Moore et al. (2007) (◘ Tab. 3.18),
- die Longitudinalstudien von Feingold et al. (2016), Cougle et al. (2015), Danielsson et al. (2016), Degenhardt et al. (2013) sowie
- die Querschnittstudie von Saban et al. (2014) (◘ Tab. 3.19).

Systematische Reviews/Metaanalysen

Kedzior und Laeber (2014)

Die Autoren erstellten eine Metaanalyse von sehr guter methodischer Qualität (SIGN 2015). Diese basiert auf 15 Longitudinalstudien und 16 Querschnittstudien mit einem Gesamtstichprobenumfang von 112.000 Probanden. Aufgrund der Designs der inkludierten Studien wurde ein Evidenzgrad 3 vergeben (OCEBM 2011).

Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Angststörungen (diagnostiziert nach dem Diagnostischem Manual Psychischer Störungen IV; APA 1994) und Cannabiskonsum bzw. einer diagnostizierten Cannabisabhängigkeit. In Querschnittsanalysen wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Vorliegen von Angststörungen (OR = 1,24; 95% KI: 1,06–1,45) sowie zwischen einer Cannabisabhängigkeit und dem Vorliegen von Angststörungen (OR = 1,68; 95% KI: 1,23–2,31) festgestellt.

Des Weiteren belegte eine metaanalytische Berechnung mit 5 inkludierten Längsschnittstudien eine signifikante Korrelation zwischen primärem Cannabiskonsum und dem späteren Auftreten von Angststörungen (OR = 1,28; 95% KI: 1,06–1,54). In diesen Berechnungen wurden mögliche konfundierende Variablen (z. B. anderer Substanz-

◘ Tab. 3.18 Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews und Metaanalysen zum Thema „Cannabis und Angststörungen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Angststörungen					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Kedzior und Laeber (2014)	MA	n* = 31 n** = 12.000	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörungen.	Moderate bis hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	3
Moore et al. (2007)	SR	n* und n** = nicht berichtet	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörungen.	Moderate Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

Tab. 3.19 Tabellarische Übersicht der analysierten Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und Angststörungen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Angststörungen					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Feingold et al. (2016)	LS	n** = 34.653	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörungen.	Nur Teilnehmer über 18 Jahre. Rate des Cannabiskonsums scheint niedriger als in anderen Surveys.	2
Danielsson et al. (2016)	LS	n** = 8.598	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörungen.		2
Cougle et al. (2015)	LS	n** = 34.653	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörungen.		2
Degen-hardt et al. (2013)	LS	n** = 1.756	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum im Jugendalter und Angststörungen im Erwachsenenalter.		2
Saban et al. (2014)	QS	n** = 1.766	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörung.	Ausschluss von Personen in Haft, Krankenhäusern, psychiatrischen Einrichtungen o. Ä.	3

** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; LS = Longitudinalstudie; QS = Querschnittstudie

konsum, psychische Erkrankungen, demographische Variablen) kontrolliert.

Moore et al. (2007)

Moore et al. (2007) ermittelten in ihrer auf Longitudinal- und Fall-Kontroll-Studien basierenden Metaanalyse von akzeptabler (+) methodischer Qualität (SIGN 2015) den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und psychotischen sowie affektiven Symptomen (Evidenzgrad 4) (OCEBM 2011). Dabei wurden in 7 der eingeschlossenen Studien Symptome von Angststörungen untersucht, die diagnostisch nicht näher spezifiziert waren. Die Gesamtstichprobengröße der inkludierten Arbeiten wurde von den Autoren nicht berichtet.

Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien konnte von den Autoren keine Metaanalyse durchgeführt werden. In 2 der 7 inkludierten Studien fand sich nach der Kontrolle von konfundierenden Variablen noch ein positiver, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Cannabiskonsum und den Symptomen einer Angststörung. Die Odds Ratios lagen bei 1,48 (95% KI: 1,1–2,0) (Brook et al. 1998) und 2,9 (95% KI: 1,1–7,57) (Brook et al. 2001).

Longitudinal- und Querschnittstudien

Feingold et al. (2016)

Die Autoren untersuchen in ihrer repräsentativen Längsschnittstudie mit 34.653 Teilnehmern aus den USA den Zusammenhang von Cannabiskonsum, cannabisbezogenen Störungen und Angststörungen (diagnostiziert nach DSM-IV, APA 1994). Die publizierten Ergebnisse basieren auf einer Ersterhebung (n = 43.093 Teilnehmer) und einer Befragung nach 3 Jahren (Erhebungswelle 2: n = 34.653 Teilnehmer) der amerikanischen „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related

Conditions (NESARC)"-Studie (Cougle et al. 2015). Die Längsschnittstudie ist von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und erhielt einen Evidenzgrad 2 (OCEBM 2011).

Die Autoren berechneten verschiedene statistische Modelle: In den meisten Analysen war initial „täglicher oder mehrmals pro Woche stattfindender Cannabiskonsum" (Welle 1) mit einer späteren erhöhten Inzidenz für eine soziale Ängstlichkeit (Welle 2) assoziiert. In einer abschließenden Analyse, die viele Variablen kontrollierte, zeigte sich dieser signifikante Zusammenhang nicht (korrigierte OR = 1,98; 95% KI: 0,99–1,98). Das bedeutet, dass bei Hinzuziehen anderer Merkmale, z. B. psychosozialer Unterschiede zwischen Cannabiskonsumenten und Nicht-Cannabiskonsumenten, kein Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und sozialer Ängstlichkeit mehr gefunden werden konnte. Auch für die Variablen „Cannabismissbrauch" und „Cannabisabhängigkeit" zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer Angststörung in der Nachbefragung.

Cougle et al. (2015)

Die Publikation von Cougle et al. (2015) (Quer- und Längsschnittstudie) mit akzeptabler Qualität (+) (SIGN 2015) und Evidenzgrad 2 (OCEBM 2011) basiert auf denselben Daten wie Feingold et al. (2016). Die Daten der Querschnittsanalysen (Erhebungswelle 1; n = 43.093 Teilnehmer) zeigen, dass regelmäßige Cannabiskonsumenten häufiger eine im letzten Jahr diagnostizierte Panikstörung, Panikstörung mit Agoraphobie, soziale Phobie, spezifische Phobie oder generalisierte Angststörung aufwiesen (OR >1,74; 95% KI >1,43). In prospektiven Analysen war „wöchentlicher Cannabiskonsum" (Welle 1) statistisch signifikant mit einem erhöhten Auftreten von Panikstörungen mit Agoraphobie und sozialer Phobie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Welle 2) assoziiert (OR >1,56; 95% KI >1,11).

Danielsson et al. (2016)

Danielsson et al. (2016) führten eine Longitudinalstudie von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) durch (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011). Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum zu Beginn der Studie und dem Auftreten von Angststörungen (diagnostiziert nach DSM-IV, APA (1994). Die Stichprobengröße umfasste 8.598 (3.616 männliche und 4.982 weibliche) Probanden. Der Zeitraum der Nachuntersuchung betrug 3 Jahre. Cannabiskonsum zu Beginn der Studie war nach Berücksichtigung konfundierender Variablen (Konsum illegaler Substanzen, Konsum von Alkohol, kritische Ereignisse in der Kindheit, familiäre Spannungen, Bildungsstand) nicht signifikant mit dem Auftreten von Angstsymptomen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung assoziiert (RR = 1,09; 95% KI: 0,98–1,20).

Degenhardt et al. (2013)

Degenhardt et al. (2013) publizierten eine Longitudinalstudie von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und guter Evidenz (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011). Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum im Jugendalter und dem Auftreten von gemäß der ICD-10 (Dilling et al. 2010) diagnostizierten Angststörungen im Erwachsenenalter. Die Stichprobe entstammt einer repräsentativen Erhebung von 1.756 (825 männlichen und 931 weiblichen) Jugendlichen in Australien. Das durchschnittliche Alter der Probanden zu Beginn der Studie lag bei 14,9 Jahren. Der Zeitraum der Nachuntersuchung betrug 15 Jahre.

Täglicher Cannabiskonsum im Alter von 29 Jahren war signifikant mit dem Auftreten von Angststörungen zum selben Zeitpunkt assoziiert (OR = 2,5; 95% KI: 1,2–5,2), ebenso war Cannabisabhängigkeit im Alter von 29 Jahren signifikant mit dem Auftreten von Angststörungen zum selben Zeitpunkt assoziiert (OR = 2,2; 95% KI: 1,1–4,4). Unter den wöchentlichen jugendlichen Cannabiskonsumenten, die kontinuierlich bis zu ihrem 29. Lebensjahr Cannabis konsumierten, zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angststörungen im Alter von 29 Jahren (OR = 3,2; 95% KI: 1,1–9,2). Dabei fanden sich keine Hinweise auf Geschlechtsunterschiede. Regelmäßiger (insbesondere täglicher) Cannabiskonsum zum Studienbeginn war über alle Erhebungszeitpunkte mit einem erhöhten Auftreten von Angststörungen assoziiert. Die Ergebnisse waren für Kovariaten kontrolliert worden.

■ **Tab. 3.20** Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews und Metaanalysen zum Thema „Cannabis und depressive Störungen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Depressive Störungen					
Studie	**Studientyp**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**
Lev-Ran et al. (2014)	MA	n* = 14 n** = 76058	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Depression.	Hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	1
Cairns et al. (2014)	MA	n* = 15 n** = nicht berichtet	Cannabiskonsum bei Jugendlichen als Risikofaktor für unipolare Depression.	Hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	1
Moore et al. (2007)	SR	n* und n** = nicht berichtet	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Depression (inkl. Suizidalität).	Heterogenität der eingeschlossenen Studien.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

Saban et al. (2014)

Die Autoren führten eine Querschnittstudie von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und moderater Evidenz (Evidenzgrad 3) (OCEBM 2011) durch. Es wurde der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörungen untersucht, die gemäß der internationalen Klassifikation psychischer Störungen 10 (Dilling et al. 2010) diagnostiziert waren. Die Stichprobengröße umfasste 1.766 südafrikanische Probanden im Alter von 18–30 Jahren.

Personen mit Cannabiskonsum im Lebenszeitraum wiesen eine höhere Lebenszeitprävalenz einer sozialen Phobie (OR = 2,9; 95% KI: 1,1–7,5) und einer posttraumatischen Belastungsstörung (OR = 8,1; 95% KI: 2,3–29,2) auf. Sie wiesen auch eine höhere 12-Monats-Prävalenz einer generalisierten Angststörung (OR = 5,5; 95% KI: 1,2–25,4), einer sozialen Phobie (OR = 4,4; 95% KI: 1,5–13,0), einer posttraumatischen Belastungsstörung (OR = 10,4; 95% KI: 1,5–70,1) sowie dem Auftreten irgendeiner diagnostizierten Angststörung (OR = 2,6; 95% KI: 1,2–5,6) auf. Die Analysen wurden für die Variablen „Alter" und „Geschlecht" kontrolliert. Als Querschnittstudie wird ein Zusammenhang beschrieben (z. B. bedeutet eine OR von 2,9, dass Cannabiskonsumenten 2,9-mal häufiger eine soziale Phobie aufwiesen). Zur Kausalität, also der Frage, ob Cannabiskonsum die soziale Phobie verursacht hat, kann keine Aussage gemacht werden.

Cannabis und Depressivität, Depression und Suizidalität

Cannabis und depressive Störungen (inklusive Suizidalität) analysieren die Metaanalysen von Lev-Ran et al. (2014), Cairns et al. (2014), Moore et al. (2007) (■ Tab. 3.20) und die Longitudinalstudien von Danielsson et al. (2016), Feingold et al. (2015), Baggio et al. (2014) und Pacek et al. (2013) (■ Tab. 3.21).

Systematische Reviews/Metaanalysen

Lev-Ran et al. (2014)

Die Autoren erstellten eine Metaanalyse von sehr guter methodischer Qualität (++) (SIGN 2015) und hoher Evidenz (Evidenzgrad 1) (OCEBM 2011). Diese enthält 14 prospektive Kohortenstudien mit einem Gesamtstichprobenumfang von 76.058 Probanden. Basierend auf einer Analyse mit 10 inkludierten Studien, die mindestens eine Ergebnisvariable zu Depressivität/Depression erhoben hatten, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von depressiven Symptomen (OR = 1,17; 95% KI: 1,05–1,30). Eben-

Tab. 3.21 Tabellarische Übersicht der analysierten Longitudinalstudien zum Thema „Cannabis und depressive Störungen" (nach Evidenzgrad)

Depressive Störungen					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Danielsson et al. (2016)	LS	n** = 8.598	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Depression.		2
Feingold et al. (2015)	LS	n** = 34.653	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Depression.	Keine Teilnehmer unter 18 Jahren. Raten des Cannabiskonsums erscheinen niedriger als in anderen Surveys.	2
Baggio et al. (2014)	LS	n** = 5.084	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Depression.	Nur männliche Teilnehmer.	2
Pacek et al. (2013)	LS	n** = 21.240	Zusammenhang zwischen cannabisbezogenen Störungen und Depression.		2

** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; LS = Longitudinalstudie

falls zeigte sich ein Zusammenhang zwischen intensivem Cannabiskonsum und depressiven Symptomen. Die Odds Ratio für depressive Symptome lag bei intensiven Cannabiskonsumenten (definiert als „cannabisbezogene Störung" oder mindestens wöchentlichem Konsum) bei 1,62 (95% KI: 1,21–2,16) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit keinem oder leichtem Cannabiskonsum (7 eingeschlossene Studien).

Um zu untersuchen, ob Cannabiskonsum mit einem erhöhten Risiko für die Diagnose einer „major depression" oder Dysthymie assoziiert ist, wurden 6 Studien in der Metaanalyse berücksichtigt (ausgeschlossen wurden Studien, die ausschließlich depressive Symptome als Ergebnisvariable berichteten). Es zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten einer „major depression" oder Dysthymie (OR = 1,17; 95% KI: 0,97–1,41) im Vergleich zu Nichtkonsumenten. Intensiver Cannabiskonsum erhöhte das Risiko für eine „major depression" oder Dysthymie geringfügig, die Analysen waren jedoch nicht statistisch signifikant (OR = 1,43; 95% KI: 1,00–2,05).

Cairns et al. (2014)

Cairns et al. (2014) erstellten ein systematisches Review von sehr guter methodischer Qualität (++) (SIGN 2015) und hoher Evidenz (Evidenzgrad 1) (OCEBM 2011). Dieses basierte auf 113 prospektiven Kohortenstudien mit einer Gesamtstichprobengröße von über 13.000 Probanden. Die Autoren untersuchten Risikofaktoren für depressive Erkrankungen im Jugendalter (12–18 Jahre) (diagnostiziert gemäß DSM-IV (APA 1994)). In 15 der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zum Cannabiskonsum als Risikofaktor für eine spätere depressive Erkrankung berichtet. 6 Studien wurden in die metaanalytischen Berechnungen einbezogen.

Cannabiskonsum wurde bei kleiner Effektstärke als signifikanter Risikofaktor für Depressionen im Jugendalter identifiziert (r = 0,12; 95% KI: 0,07–0,17). Diesbezügliche Gesamtstichprobenumfänge wurden nicht berichtet. Die Heterogenität der vorliegenden Studienergebnisse wurde von den Autoren als hoch eingestuft, wodurch das Gesamtergebnis über die Studien hinweg keine Population repräsentiert und die Interpretation der kleinen

Effekte deutlich erschwert. In einer Unteranalyse an 2 Studien mit ausschließlich weiblichen Stichproben zeigte sich eine signifikante Interaktion mit größeren Effektstärken (p = 0,003).

Moore et al. (2007)

Die Autoren erstellten eine Metaanalyse von akzeptabler methodischer Qualität (SIGN 2015) und moderater Evidenz (Evidenzgrad 4) (OCEBM 2011) (s. dazu auch oben: Abschn. „Cannabis und Angststörungen"). Depressive Symptome wurden in 15 in die Analyse einbezogenen Kohorten untersucht. Der Umfang der Gesamtstichprobe wurde dabei nicht berichtet. Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien konnten die Autoren keine metaanalytische Aggregation der Daten vornehmen.

In 8 der Studien wurden Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und depressiven Ergebnismaßen berechnet. 4 von 5 Studien, die einen linearen Trend zwischen der Häufigkeit des Cannabiskonsums und Depressivität untersuchten bzw. stärker konsumierende Personen mit schwächer konsumierenden verglichen, belegten einen Dosis-Wirkungs-Effekt bei depressiven Ergebnisvariablen. In den Studien zeigte sich bei den intensivsten Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten ein erhöhtes Risiko für Depressivität (korrigierte OR: 1,49; 95% KI: 1,15–1,94).

Moore et al. (2007) fanden insgesamt 7 Studien, in denen auch Informationen zu suizidalen Gedanken oder Suizidversuchen erhoben wurden. 4 der Studien (Wilcox 2003; Borowsky et al. 2001; Renault et al. 1974; Fergusson et al. 2002) berichteten eine Assoziation zwischen Cannabiskonsum und Suizidgedanken (nach Kontrolle für weitere Variablen). In einer Studie konnte dieser Zusammenhang nicht gefunden werden (Juon und Ensminger 1997). Die ORs für suizidale Gedanken bei Cannabiskonsumenten lagen in diesen Studien zwischen 0,64 und 4,55. Eine weitere Studie fand bei jugendlichen Cannabiskonsumenten ein erhöhtes Auftreten von Suizidgedanken (Newcomb et al. 1999) bei gleichzeitig geringerer Häufigkeit von Suizidversuchen (Newcomb et al. 1993) im Vergleich zu Nichtkonsumenten.

Longitudinalstudien

Danielsson et al. (2016)

Danielsson et al. (2016) führten eine Longitudinalstudie von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und guter Evidenz (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011) durch. Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum zu Beginn der Studie und dem 3 Jahre späteren Auftreten einer Depression (diagnostiziert gemäß DSM-IV; APA 1994). Die Stichprobengröße umfasste 8.598 (3.616 männliche und 4.982 weibliche) Probanden.

Cannabiskonsum zu Beginn der Studie war nach der Berücksichtigung von konfundierenden Variablen (Konsum illegaler Substanzen, Konsum von Alkohol, kritische Ereignisse in der Kindheit, familiäre Spannungen, Bildungsstand) sowie von Alters- und Geschlechtseffekten nicht mit dem Auftreten von Depressionen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung assoziiert (RR = 0,99; 95% KI: 0,82–1,17). Zwischen weiblichen und männlichen Cannabiskonsumenten fanden sich dabei tendenzielle, jedoch nicht signifikante Unterschiede, die daraufhin deuten, dass weibliche Cannabiskonsumenten (RR = 1,09; 95% KI: 0,87–1,36) häufiger von Depressionen betroffen sein könnten als männliche Konsumenten (RR = 0,82; 95% KI: 0,63–1,09).

Feingold et al. (2015)

Die Autoren publizierten Längsschnittdaten von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und guter Evidenz (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011). Die Autoren untersuchten u. a. den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Depressionen. Psychische Störungen wurden gemäß DSM-IV (APA 1994) diagnostiziert. Ebenso wie die Daten von Feingold et al. (2016) und Cougle et al. (2015) stammen die hier zugrundeliegenden Daten aus der 2000–2002 in den USA durchgeführten „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)"-Studie.

Unter Einbezug möglicher konfundierender Variablen (Alter, Geschlecht, Bildungstand und weiterer Substanzmissbrauch) wurden keine signifikanten Assoziationen zwischen Cannabiskonsum

und einer „major depression" zum 3 Jahre späteren Zeitpunkt der Nachuntersuchungen gefunden (OR = 1,06; 95% KI: 0,76–1,49). Es wurde jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer „major depression" und dem Beginn von Cannabiskonsum in den folgenden 3 Jahren gefunden (korrigierte OR = 1,72; 95% KI: 1,1–2,69).

Baggio et al. (2014)

Baggio et al. (2014) führten eine Longitudinalstudie von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und guter Evidenz (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011) durch. Die Autoren untersuchten an einer Stichprobe von 5.084 männlichen Schweizer Wehrdienstleistenden (Alter 19–21 Jahre) den Zusammenhang zwischen der Frequenz des Cannabiskonsums und dem Auftreten von nach ICD-10 diagnostizierten Depressionen (Dilling et al. 2010) sowie zwischen cannabisbezogenen Störungen und Depressionen. Die Länge des Zeitraums der Nachuntersuchung betrug 1,5 Jahre. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen cannabisbezogenen Störungen und Depressionen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (r = 0,20). Die Frequenz des Cannabiskonsums trug nicht zu einem signifikant erhöhten Risiko für spätere Depressionen bei (r = 0,01).

Pacek et al. (2013)

Pacek et al. (2013) publizierten eine Analyse von Längsschnittdaten von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und guter Evidenz (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011). Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen cannabisbezogenen Störungen und dem Auftreten einer Depression gemäß DSM-IV (APA 1994), diagnostiziert zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Ebenso wie die Daten der Analyse von Feingold et al. (2015), Feingold et al. (2016) und Cougle et al. (2015) stammen die der Analyse von Pacek et al. (2013) zugrundeliegenden Daten aus einer 2000–2002 in den USA durchgeführten, für die Bevölkerung des Landes repräsentativen Erhebung der Daten von 34.653 Probanden. Der Zeitraum bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug 3 Jahre.

Cannabisabhängigkeit war signifikant mit dem Auftreten von Depressionen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung assoziiert (OR = 6,61; 95% KI: 1,67–26,21). Der gefundene Zusammenhang von Cannabismissbrauch und dem späteren Auftreten von Depressionen wurde statistisch knapp nicht signifikant.

Cannabis und bipolare Störungen

Mit der Erhebung des Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Cannabis und affektiven Störungen im Indikationsbereich bipolare Störungen befasst sich die Metaanalyse von Gibbs et al. (2015) (◘ Tab. 3.22) sowie die Longitudinalstudien von Cougle et al. (2015), Tyler et al. (2015) und Feingold et al. (2015) (◘ Tab. 3.23).

◘ **Tab. 3.22** Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews (SR) zum Thema „Cannabis und Bipolare Störungen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Bipolare Störungen					
Studie	**Studientyp**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**
Gibbs et al. (2015)	SR/MA	n* = 6 n** = 14.918	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Inzidenz von manischen Symptomen bzw. dem Auftreten von manischen Symptomen bei bereits vorliegender bipolarer Störung.	Die eingeschlossenen Studien verwendeten unterschiedliche Erhebungsinstrumente für Cannabiskonsum und manische Symptome.	1

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

■ **Tab. 3.23** Tabellarische Übersicht der analysierten Longitudinalstudien (LS) zum Thema „Cannabis und Bipolare Störungen“ (geordnet nach Evidenzgrad)

Bipolare Störungen					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Cougle et al. (2015)	LS	n** = 34.653	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und bipolarer Störung		2
Tyler et al. (2015)	LS	n** = 24	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und affektiver Symptomatik bei bipolaren Patienten		2
Feingold et al. (2015)	LS	n** = 34.653	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und bipolarer Störung		2

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; LS = Longitudinalstudie

Systematisches Review/Metaanalyse

Gibbs et al. (2015)

Gibbs et al. (2015) untersuchten in ihrem systematischen Review, mit akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und hoher Evidenz (Evidenzgrad 1) (OCEBM 2011), den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und der Inzidenz (d. h. Neuauftreten) von manischen Symptomen bzw. dem

Auftreten von manischen Symptomen bei Probanden mit bereits vorliegender bipolarer Störung. Das Review basiert auf 6 prospektiven Kohortenstudien mit einer Gesamtstichprobe von 14.918 Probanden. Die diagnostische Einordnung der Symptomatik mittels etablierter klinischer Inventare variierte zwischen den eingeschlossen Studien.

In einer Metaanalyse von 2 Studien mit 5.520 Probanden (Henquet et al. 2006; Tijssen et al. 2010) zeigte sich ein fast 3-fach erhöhtes Risiko für das erstmalige Auftreten von manischen Symptomen nach Cannabiskonsum (OR = 2,97; 95% KI: 1,80–4,90). Darüber hinaus belegten alle 6 eingeschlossenen Studien konsistent ein häufigeres Auftreten von manischen Symptomen oder Episoden bei Menschen mit bereits bestehender bipolarer Störung und Cannabiskonsum als bei der gleichen Patientengruppe ohne Cannabiskonsum.

Longitudinalstudien

Cougle et al. (2015)

Die Autoren untersuchten im Rahmen der longitudinalen Studie „National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)“ [akzeptable methodische Qualität (+); Evidenzgrad 2] (OCEBM 2011; SIGN 2015) den Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und regelmäßigem Cannabiskonsum. In einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe mit insgesamt 43.093 Probanden (Welle 1) bzw. 34.653 Probanden (Welle 2) zeigte sich ein signifikant erhöhter Zusammenhang zwischen regelmäßigem (wöchentlichem) Cannabiskonsum und dem erstmaligen Auftreten einer bipolaren Störung zum 3-Jahres-Katamnesezeitpunkt (OR = 1,38; 95% KI: 1,11–1,72).

Tyler et al. (2015)

Die Autoren führten eine Longitudinalstudie von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015) und guter Evidenz (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011) durch. Über einen Zeitraum von 6 Tagen untersuchten die Autoren mittels „Experience Sampling“-Methode den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten affektiver Symptome bei Patienten mit einer bipolaren

Störung. Insgesamt 24 Patienten, die regelmäßig (d. h. 2× pro Woche oder öfter) Cannabis konsumierten und zum Beginn der Untersuchung keine depressiven oder manischen Symptome aufwiesen, sollten zu 10 unvorhergesehenen Zeitpunkten am Tag standardisierte Tagebücher ausfüllen. Der Zeitpunkt wurde von einer digitalen Uhr vorgegeben. Die Ergebnisse der Studien belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis mit dem erhöhten Auftreten von positivem Affekt (β = 0,35; 95% KI: 0,20–0,51, p <0,001), manischen Symptomen (β = 0,20; 95% KI: 0,05–0,34) und depressiven Symptomen (β = 0,17; 95% KI: 0,04–0,29, P = 0,008).

Feingold et al. (2015)

Die Autoren untersuchten ebenfalls den Zusammenhang von Cannabiskonsum und bipolaren Störungen. „Wöchentlicher bis nahezu täglicher" Cannabiskonsum war mit einer erhöhten Inzidenz für bipolare Störungen assoziiert (korrigierte OR = 2,47; 95% KI: 1,03–5,92), „täglicher Konsum" nicht (korrigierte OR = 0,52; 95% KI: 0,17–1,55). Das Risiko, zum Zeitpunkt der 2. Erhebungswelle an einer bipolaren Störung erkrankt zu sein, war unter Cannabiskonsumenten erhöht (OR = 2,24, 95% KI: 1,44–3,51), allerdings war der Zusammenhang nach Berücksichtigung von soziodemographischen und klinischen Variablen nicht länger statistisch (korrigierte OR = 1,17, 95% KI: 0,65–2,11).

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Obwohl die ausgewerteten aktuellen Übersichtsarbeiten mit sehr hoher Fall- und Studienzahl und von guter bis sehr guter methodischer Qualität sind, greifen sie doch oft auf ältere Daten und Studien von unterschiedlicher Güte zurück. Diese Studien weisen Heterogenität hinsichtlich der verwendeten Methodik (z. B. hinsichtlich der Verwendung von Erhebungsinstrumenten, diagnostischen Kriterien, Untersuchungszeiträumen) auf, was eine systematische, metaanalytische Auswertung erschwert und die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse einschränkt.

Merkmale des Cannabiskonsums wurden in der bisherigen Forschung sehr unterschiedlich operationalisiert. Es fehlen vereinheitlichte Angaben über Häufigkeit, Frequenz, THC/CBD-Gehalt und Verhältnis in den Cannabisprodukten, Dosis oder Konsumart der Cannabinoide.

Hier muss angemerkt werden, dass es durch Unterschiede in der Bioverfügbarkeit, der Vorerfahrung, unterschiedlichen Konsumformen, den Cannabinoid-Konzentrationen und der Cannabinoid-Zusammensetzung sowie unterschiedlichen Cannabisarten methodisch schwierig ist, Cannabiskonsum standardisiert zu erfassen.

Die Frage nach möglichen Auswirkungen des in den letzten Jahren gestiegenen THC-Gehalts von Cannabispräparaten (EMCDDA 2016) wurde in keiner der vorliegenden Forschungsarbeiten untersucht (für eine ausführliche Beschreibung dieser Problematik s. ► Abschn. 3.1). Das „Cannabinoidprofil" der von den Probanden konsumierten Cannabisprodukte sollte erhoben werden.

Des Weiteren muss kritisiert werden, dass sich die meisten Studien ausschließlich auf Selbstaussagen der Probanden stützen und keine objektivierenden Maße des Konsums (z. B. Drogenscreenings) eingesetzt wurden. Dies könnte eine Quelle für Fehler sein. Darüber hinaus wurden die Probanden in den Studien meist nicht nach einer Cannabisintoxikation oder Entzugssymptomen gefragt. Beide Zustandsbilder können fälschlicherweise als „affektive Symptome" erfasst worden sein und dazu beitragen, dass die Größe der vermuteten Effekte zwischen Cannabiskonsum und affektiven Ergebnisvariablen überschätzt wird.

Darüber hinaus ist unklar, ob unzureichend kontrollierte, konfundierende Variablen zu einer Überschätzung der gefundenen Effekte beitragen. Moore et al. (2007) berichten über 50 potenziell konfundierende Variablen, die in den Einzelstudien der Metaanalyse berichtet wurden. Viele dieser Faktoren bezogen sich auf die Themen „familiäre und freundschaftliche Beziehungen", „adverse Lebensereignisse", „Kriminalität", „psychische Probleme", „soziodemographische Marker" oder „anderen Substanzkonsum". Insbesondere zur Basiserhebung sollten die Diagnosekriterien von psychischen Störungen valide erhoben werden, um eine gegenläufige Kausalität auszuschließen.

Möglicherweise wurde in manchen Studien der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und affektiven Störungen auch unterschätzt. Beispielsweise könnte ein systematischer Studienbias dazu führen, dass Probanden mit problematischem Cannabisgebrauch häufiger die Studienteilnahme abbrechen und affektive Ergebnisvariablen in den Katamnesen (d. h. den Nachbefragungen nach Abschluss der Behandlung) von dieser Subgruppe nicht mehr erfasst werden können, wodurch das Gesamtergebnis systematisch beeinflusst wird („Attrition Bias").

Die durchgeführte Literaturrecherche belegte, dass aktuelle longitudinale Studien fehlen, die sowohl den Verlauf von Cannabiskonsum und cannabisbezogenen Störungen als auch den von affektiven Erkrankungen analysieren. Ob sich das klinische Zustandsbild von Menschen mit affektiven Störungen durch eine Cannabisabstinenz verbessert, ist empirisch noch nicht untersucht. Grundsätzlich sind weitere Studien notwendig, um die Hypothese eines linearen Zusammenhangs von Dauer, Menge oder Frequenz des Cannabiskonsums und dem Auftreten und Verlauf von affektiven Störungen zu erhärten oder zu verwerfen.

Das Thema „Suizidalität und Cannabiskonsum" wurde nur in einem der inkludierten systematischen Reviews (Moore et al. 2007) adressiert. Neue Erhebungen zum Thema „Cannabiskonsum und Suizidalität" wären wünschenswert und sollten ein besonderes Augenmerk auf die Unterscheidung von „Suizidgedanken" und „suizidalen Handlungen" legen, die bislang nicht hinreichend erfolgte.

Besonders unzureichend wurden Risiko, Erscheinungsbild und Verlauf von affektiven Erkrankungen in der Gruppe der jugendlichen Cannabiskonsumenten untersucht. Geschlechtsbezogene Unterschiede wurden ebenfalls nur in einer der hier vorliegenden Übersichtsarbeiten zu depressiven Erkrankungen diskutiert und gelten als unzureichend erforscht.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Entwicklung eines „Goldstandards" hinsichtlich des Einsatzes von validen Erhebungsinstrumenten, einheitliche diagnostischen Kriterien, vergleichbare Untersuchungszeiträume, um die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu verbessern
- Standardisierte Erfassung von Konsumhäufigkeit, -frequenz, -dosis, -art und Zusammensetzung der Cannabinoide (im Sinne eines „Cannabinoidprofils")
- Zusätzlich zu Selbstaussagen der Probanden sollten objektivierende Maße eingesetzt werden (z. B. Drogenscreenings, Fremdbeurteilungen von Angehörigen)
- Konsens über die standardisierte Erfassung von möglicherweise konfundierenden Variablen wie z. B. Cannabisintoxikation, Entzugssymptome, anderer Substanzkonsum, nach denen die statistischen Analysen kontrolliert werden sollen
- Bedarf an Langzeitstudien mit ausreichender statistischer Fallzahl zur Untersuchung des Verlaufs von affektiven Erkrankungen bei Cannabiskonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten
- Bedarf an Studien, die Effekte einer Cannabisabstinenz im Verlauf von affektiven Störungen untersuchen
- Die Hypothese eines linearen Zusammenhangs von Dauer, Menge oder Frequenz des Cannabiskonsums und dem Auftreten und Verlauf von affektiven Störungen soll weiter erforscht werden
- Bedarf an Forschung zu Suizidalität mit besonderem Augenmerk auf die Unterscheidung von Suizidgedanken und suizidalen Handlungen
- Erforschung des Risikos, Erscheinungsbilds und Verlaufs von affektiven Erkrankungen in der Gruppe der jugendlichen Cannabiskonsumenten (besonders berücksichtigt werden sollten das Einstiegsalter und kritische Entwicklungsphasen wie die Pubertät)
- Spezifische Berücksichtigung von Geschlechtsunterschieden

3.7.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.16 – Cannabis und Angststörungen

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und Angststörungen?

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von Angststörungen. In der sehr großen Metaanalyse (Kedzior und Laeber 2014) zeigt sich in der aggregierten Auswertung von 5 Einzelstudien ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für Cannabiskonsumenten, eine Angststörung bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zu entwickeln. Der Zusammenhang zwischen abhängigem Cannabiskonsum und dem Auftreten von Angststörungen war etwas größer (OR: 1,68). In dem 7 Jahre älteren systematischen Review von Moore et al. (2007) zeigen sich diese positiven Zusammenhänge in 2 von 7 Einzelstudien (OR = 1,48–2,9). Die im Rahmen der De-novo-Recherche gefundenen Longitudinalstudien konnten dieses Bild überwiegend, aber nicht immer, bestätigen.

Das höchste Risiko für Angststörungen (OR = 3,2) fand eine australische Longitudinalstudie bei Probanden mit einem frühen Konsumbeginn (vor dem Alter von 16 Jahren), langjährigem, wöchentlichem Cannabisgebrauch und aktueller Cannabisabhängigkeit. Insgesamt wurde der Einfluss der Variablen „Alter bei Konsumbeginn“ sowie „Dauer und Intensität des Cannabiskonsums“ wenig systematisch untersucht. In Querschnittstudien findet sich teilweise ein deutlich erhöhter Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und einzelnen, diagnostizierten Angststörungen. So weisen z. B. bei Saban et al. (2014) Cannabiskonsumenten im Lebenszeitraum häufiger eine soziale Phobie (OR = 2,9–7,5) oder posttraumatische Belastungsstörung (OR: 8,1) bzw. in den letzten 12 Monaten eine generalisierte Angststörung (OR = 5,5), soziale Phobie (OR = 4,4), oder posttraumatische Belastungsstörung (OR = 10,4) auf. Hier muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass keine Kontrolle für andere Variablen als „Alter“ und „Geschlecht“ stattfand und querschnittliche Daten der Analyse zugrunde lagen.

Die Konfidenz der Evidenz, die den Zusammenhang von Angststörungen und Cannabiskonsum untersucht, wird aufgrund der hohen Anzahl an Studien und Studienteilnehmern, der sehr guten Qualität des systematischen Reviews und der akzeptablen Qualität der Longitudinal- und Einzelstudien bei dennoch teils heterogener Befundlage nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Beantwortung der Frage 3.17 – Cannabis und depressive Störungen

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und depressiven Störungen bzw. Suizidalität?

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von depressiven Störungen zeigte sich in einer Metaanalyse (Lev-Ran et al. 2014) und einem systematischen Review (Moore et al. 2007) – beide mit sehr umfassender Gesamtstichprobe und sehr guter methodischer Qualität – ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressivität im Zusammenhang mit dem Konsum von Cannabis in der Mehrzahl der inkludierten Studien. Dabei scheint ein Dosis-Wirkungs-Effekt zwischen der Häufigkeit des Cannabiskonsums und Depressivität zu existieren. Je nach Intensität des Cannabiskonsums war in den großen Übersichtsarbeiten die Häufigkeit von Depressionen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei Cannabiskonsumenten um das 1,2- bzw. 1,6-Fache gegenüber Nichtkonsumenten erhöht.

Der Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von Depressionen existiert auch bei Jugendlichen im Alter von 12–18 Jahren, wie die Metaanalyse von Cairns et al. (2014) zeigte. Die im Rahmen dieser Expertise durchgeführte De-novo-Recherche nach Longitudinalstudien konnte den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und depressiven Symptomen in 2 von 4 Studien bestätigen. An deren sehr großen Stichproben fanden sich schwache Zusammenhänge zwischen cannabisbezogenen Störungen und dem Auftreten von Depressionen.

Die Konfidenz in die Evidenz, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und Depressivität/Depression untersucht, wird aufgrund der hohen Anzahl an Studien und Studienteilnehmern, der sehr guten Qualität der beiden systematischen Reviews und der akzeptablen Qualität der Longitudinal- und Einzelstudien bei dennoch teils heterogener Befundlage nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Die Ergebnisse des systematischen Reviews von Moore et al. (2007) legen ein leicht erhöhtes Risiko für Suizidgedanken (nicht jedoch für Suizidversuche) durch Cannabiskonsum nahe, was jedoch nicht in allen Einzelstudien belegt wurde. Es liegt keine Evidenz bezüglich eines erhöhten Risikos für suizidale Verhaltensweisen vor.

Die Konfidenz in die Evidenz, die den Zusammenhang von Cannabiskonsum und suizidalen Gedanken untersucht, wird aufgrund der 7 vorliegenden Studien bei weitgehend homogener Befunde nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Beantwortung der Frage 3.18 – Cannabis und bipolare Störungen

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und bipolaren Störungen?

Alle in dieser Expertise eingeschlossenen Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und bipolaren Störungen. Cannabiskonsum erhöhte das Risiko für ein Neuauftreten von bipolaren Symptomen um den Faktor 3, wie die Metaanalyse von Gibbs et al. (2015) an 2 inkludierten Studien zeigt. Die 2 weiteren Longitudinalstudien mit sehr großem Gesamtstichprobenumfang belegen dieses Bild. Sie zeigen ein um das 1,4-Fache (Cougle et al. 2015) bzw. um das 2,5-Fache erhöhtes Risiko (Feingold et al. 2015) für die Inzidenz einer bipolaren Störung nach 3 Jahren bei wöchentlichem bis nahezu täglichem Konsum von Cannabis. Bei bereits bestehender bipolarer Störung erhöhte Cannabiskonsum das Wiederauftreten von manischen Symptomen oder Episoden, wie die Metaanalyse von Gibbs et al. (2015) anhand von 6 Einzelstudien konsistent zeigt.

Die Konfidenz der Evidenz, die den Zusammenhang von bipolaren Störungen und Cannabiskonsum untersucht, wird aufgrund der vorliegenden Studienzahl und der hohen Probandenzahlen, der guten methodischen Qualität und der homogenen Befunde nach CERQual (Lewin et al. 2015) als hoch eingestuft.

3.7.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Geschlechtsunterschiede

Geschlechtsunterschiede hinsichtlich möglicher Auswirkungen des Cannabiskonsums wurden nur in einer der 5 Übersichtsarbeiten bzw. in 2 der 9 Einzelstudien untersucht. Cairns et al. (2014) berichteten diesbezüglich in ihrer Übersichtsarbeit zu depressiven Erkrankungen im Jugendalter (12–18 Jahre), dass in 2 der 15 zum Thema Cannabis eingeschlossenen Studien mögliche Geschlechtseffekte geprüft wurden, wobei bei weiblichen Probanden signifikant größere Effektstärken des insgesamt als klein zu beurteilenden Zusammenhangs ($r = 0{,}12$; 95% KI: 0,07–0,17) zwischen Cannabiskonsum und Depressionen im Jugendalter beobachtet wurden ($p = 0{,}003$). Des Weiteren untersuchten die Autoren der in Aktualisierungsrecherchen identifizierten Longitudinalstudien von Danielsson et al. (2016) und Degenhardt et al. (2013) geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von Angststörungen. In beiden Studien fanden sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Geschlechtseffekte bezüglich des Auftretens bipolarer Störungen bei Cannabiskonsumenten wurden in keiner der vorgelegten Forschungsarbeiten untersucht.

Altersspezifische Effekte

3 von 5 hier vorliegenden systematischen Reviews befassten sich mit der Untersuchung möglicher Effekte von Altersunterschieden auf den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von Depressionen. Degenhardt et al. (2013) analysierten die Effekte von Cannabiskonsum im Jugendalter. Alterseffekte bezüglich des

Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von bipolaren Störungen wurden in keiner der hier diskutierten Forschungsarbeiten untersucht.

Beim Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von depressiven Erkrankungen wurde in einer Metaregression von Lev-Ran et al. (2014) kein Alterseffekt gefunden. Es wurden die über 18-Jährigen mit den unter 18-Jährigen verglichen. Moore et al. (2007) fanden in ihrer Sichtung der Einzelstudien keine Effekte von Altersunterschieden. Cairns et al. (2014) identifizierten Cannabiskonsum bei Jugendlichen (im Alter von 12–18 Jahren) in ihrem systematischen Review als signifikanten Risikofaktor mit kleiner Effektstärke für die Erkrankung an einer Depression.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von Angsterkrankungen stellten Degenhardt et al. (2013) in einer repräsentativen Stichprobe australischer Jugendlicher (Altersdurchschnitt: 15 Jahre) fest, dass regelmäßiger (wöchentlicher) Cannabiskonsum im Jugendalter durchgängig mit einem erhöhten Auftreten von Angststörungen im späteren Verlauf des Lebens (bis 29 Jahre) assoziiert war.

3.7.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur vorherigen Cannabis-Expertise

Die Cannabisexpertise von Petersen und Thomasius (2007) stützte sich auf eine Metaanalyse von 40 Einzelstudien, die die Merkmale Ängstlichkeit und Depressivität erfassten. Darüber hinaus gingen 23 systematisch recherchierte Einzelstudien mit einer Gesamtstichprobengröße von 76.300 Probanden in das narrative Review ein.

Die hier vorgelegte Expertise kann auf eine größere Datenbasis von 5 systematischen Reviews (Gesamtstichprobengrößen bis zu 112.000 Probanden), 10 Längsschnittuntersuchungen und 1 Querschnittserhebung (Gesamtstichprobenumfang: 116.617 Probanden) Bezug nehmen, die in der letzten Dekade publiziert wurden.

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und Angststörungen?

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von Angststörungen erstellten Petersen und Thomasius (2007) eine narrative Analyse von 10 Einzelstudien mit einer Gesamtstichprobengröße von 16.818 Probanden, wobei die Mehrzahl der analysierten Studien gegen eine Assoziation von Cannabiskonsum und dem Auftreten von Angststörungen sprach. Zu Auswirkungen des Cannabiskonsums bei Jugendlichen wurden von den Autoren keine Ergebnisse vorgelegt.

Die aktuelle Expertise bezieht sich auf eine Metaanalyse (112.000 inkludierte Probanden), 1 systematisches Review sowie 4 neu publizierte Longitudinalstudien und 1 Querschnittserhebung mit einem Gesamtstichprobenumfang von 46.773 Probanden (Publikationszeitraum: 2006–2016). Die Ergebnisse sprechen bei einer ebenfalls heterogenen Befundlage in ihrer Gesamtheit jedoch für ein leicht erhöhtes Risiko bezüglich des Auftretens von Angststörungen im Zusammenhang mit dem Konsum von Cannabis, wobei dieser Zusammenhang bei einer vorliegenden Cannabisabhängigkeit, täglichem Konsum und bei regelmäßigem (wöchentlichem) Konsum im Jugendalter (Alter im Mittel 15 Jahre) tendenziell etwas stärker ausgeprägt war.

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und depressiven Störungen (inklusive Suizidalität)?

Bezüglich der Fragestellung zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von Depressionen legten Petersen und Thomasius (2007) die narrative Zusammenfassung einer sehr heterogenen Befundlage von 22 Einzelstudien vor, die eine Gesamtstichprobengröße von 58.341 Probanden umfassen und mehrheitlich für einen erhöhten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von Depressionen sprechen.

In der aktuellen Expertise wurde bezüglich dieser Thematik auf 2 Metaanalysen und 1 systematisches Review sowie 4 neu publizierte Longitudinal-

studien Bezug genommen. Der Gesamtstichprobenumfang der größten Metaanalyse betrug dabei 76.058 Probanden, der Gesamtstichprobenumfang der zu dieser Thematik durchgeführten Aktualisierungsrecherche 69.575 Probanden. Die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeiten bestätigen dabei das Ergebnis der Analyse von Petersen und Thomasius (2007) und sprechen für ein leicht erhöhtes Risiko für Depressionen aufgrund von Cannabiskonsum.

Bezüglich des Cannabiskonsums im Jugendalter und dem Auftreten depressiver Erkrankungen beziehen sich Petersen und Thomasius (2007) auf eine Longitudinalstudie mit von ihnen vermerkten erheblichen methodischen Mängeln (S. 85). In dieser Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum im Alter von 15 Jahren und der Entwicklung von Depressionen im Alter von 18 und 21 Jahren festgestellt. Bezüglich dieses Zusammenhangs konnte in unserer Expertise auf 1 systematisches Review mit einer Gesamtstichprobe von über 13.000 jugendlichen Probanden Bezug genommen werden. In dieser Übersichtsarbeit wurde Cannabiskonsum im Jugendalter als signifikanter Risikofaktor (mit kleiner Effektstärke) für die spätere Entwicklung einer unipolaren Depression identifiziert.

Bezüglich der Fragestellung zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von Suizidalität legten Petersen und Thomasius (2007) eine narrative Analyse von 6 Einzelstudien vor, die eine Gesamtstichprobe von 21.110 Probanden umfassten. Aus diesen leiteten die Autoren ein erhöhtes Auftreten von Suizidgedanken und suizidalen Handlungen bei Cannabiskonsumenten ab. In der aktuellen Cannabisexpertise wird vor allem auf die narrative Analyse des systematischen Reviews von Moore et al. (2007) Bezug genommen. Das Review fasst die Ergebnisse von 7 Einzelstudien zusammen, von denen 4 ebenfalls im Studienpool der Analyse von Petersen und Thomasius (2007) enthalten sind. Moore et al. (2007) kamen zu dem Ergebnis, dass die Studienlage zum Thema Cannabiskonsum und Suizidalität aufgrund der Inkonsistenz der vorliegenden Ergebnisse nicht eindeutig zu beurteilen sei. Tendenziell spreche die Studienlage für einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von Suizidalität, wobei Hinweise dafür gefunden wurden, dass der Konsum von Cannabis mit dem Auftreten von Suizidgedanken, nicht aber mit suizidalen Handlungen assoziiert war.

? Welchen Zusammenhang gibt es zwischen dem Konsum von Cannabis und bipolaren Störungen?

Bezüglich der Fragestellung zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von bipolaren Störungen legten Petersen und Thomasius (2007) keine Einschätzung der Forschungslage vor. In der aktuellen Cannabisexpertise wird auf eine Metaanalyse der Daten von 14.918 Probanden sowie im Rahmen einer Aktualisierungsrecherche dieser Metaanalyse auf 3 neu publizierte Longitudinalstudien mit einem Gesamtstichprobenumfang von 34.677 Probanden Bezug genommen. Die Ergebnisse sprechen konsistent für einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabis und dem Auftreten von bipolaren Symptomen oder Störungen. Cannabiskonsum erhöht das Risiko für ein Wiederauftreten von bipolaren Episoden oder Störungen bei bestehender Erkrankung um den Faktor 3. Die Ergebnisse der Einzelstudien legen ein um das 1,4- bis 2,5-Fache erhöhtes Risiko für die Inzidenz einer bipolaren Störung nach 3 Jahren nahe, bei wöchentlichem bis nahezu täglichem Cannabiskonsum.

3.7.7 Hauptbefunde im Überblick

- Cannabiskonsum bzw. Cannabisabhängigkeit erhöhen das Risiko für Angststörungen (Faktor 1,3- bzw. 1,7). Nicht alle Einzelstudien belegen diesen Befund.
- Früher Konsumbeginn (<16 Jahre), langjähriger, wöchentlichen Cannabisgebrauch und aktuelle Cannabisabhängigkeit erhöhen das Risiko für Angststörungen (Faktor 3,2) (Ergebnisse einer Längsschnittstudie).
- Das Risiko für Depressivität erhöht sich durch Cannabiskonsum in Abhängigkeit von der Intensität des Konsums (Faktor 1,3–1,6). Dieser

Befund zeigt sich auch in einer Studie bei Jugendlichen (12–18 Jahre alt).
- Das Risiko für Suizidgedanken wird durch Cannabiskonsum geringfügig erhöht. Nicht in allen Einzelstudien zeigt sich dieser Befund. Cannabiskonsum erhöht das Risiko für suizidale Verhaltensweisen nicht.
- Ein Neuauftreten von bipolaren Symptomen wird durch Cannabiskonsum um den Faktor 3 erhöht. Die Inzidenz von bipolaren Störungen durch Cannabiskonsum erhöht sich um den Faktor 1,4 (bei wöchentlichem Konsum) bzw. 2,5 (bei nahezu täglichem Konsum). Bei bereits bestehender bipolarer Störung erhöht Cannabiskonsum das Risiko für ein Wiederauftreten von manischen Symptomen oder Episoden.
- Alters- und geschlechtsspezifische Effekte wurden insgesamt selten untersucht.
- Moderate Konfidenz in die Evidenz für den Zusammenhang von Cannabiskonsum und Depressivität bzw. Angststörungen aufgrund der sehr guten Qualität der systematischen Reviews, der akzeptablen Qualität der Longitudinal- und Einzelstudien und teils heterogener Befundlage. Hohe Konfidenz in die Evidenz bei bipolaren Störungen (hohe Studienzahl, gute Datenqualität und Konsistenz der Befunde).

Evidenzlage
- Für Angststörungen lagen 2 Übersichtsartikel, 4 Longitudinal- und 1 Querschnittstudie mit ca. 60.000 untersuchten Personen vor.
- Für Depression/Suizidalität lagen 3 Übersichtsarbeiten und 4 Longitudinalstudien mit >140.000 untersuchten Personen vor.
- Für bipolare Störungen lagen 1 Übersichtsarbeit und 3 Longitudinalstudien mit ca. 50.000 untersuchten Personen vor.
- Alle Arbeiten sind von akzeptabler bis hoher Studienqualität.

3.8 Synthetische Cannabinoide

Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Oliver Pogarell, Ulrich Preuss, Udo Bonnet, Eva Hoch

3.8.1 Einleitung

Synthetische Cannabinoide (SC) zählen zu den neuen psychoaktiven Substanzen (NPS) und erschienen erstmalig 2005 auf dem europäischen Markt als damals noch unbekannter Zusatz in der Räuchermischung „Spice". Seit 2009 werden die Kräuter- oder Räuchermischungen auch in den USA, hauptsächlich unter dem Label „K2", vermarktet. SCs werden in illegalen Laboren synthetisiert, auf getrocknete Kräutermischungen gesprüht und in Abpackungen von 1–3 Gramm als legale Cannabisalternative („Legal Highs") im Internet, in Head Shops und Spezialläden unter verschiedenen Handelsnamen verkauft (van Amsterdam et al. 2015; Castaneto et al. 2014).

Ähnlich wie für Cannabispräparate entwickelt sich zudem aktuell der Trend, SCs mit elektronischen Zigaretten zu konsumieren. Hierfür sind bereits auf dem Markt Verbrauchsstoffe, sogenannte „Liquids", für elektronischen Zigaretten erhältlich, die SCs enthalten (Giroud et al. 2015).

SCs haben eine ähnliche funktionelle Wirkung wie THC, der psychotrope Hauptbestandteil von pflanzlichen Cannabispräparaten, was die Ähnlichkeit der psychotropen Effekte beider Substanzen erklärt. Allerdings ist die funktionelle Wirkung am CB1-Rezeptor bei SCs deutlich höher, womit sie 40- bis zu 660-fach potenter als THC sind (van Amsterdam et al. 2015). Vergleichbar zu THC binden SCs häufig an beide Cannabinoidrezeptoren, CB1 und CB2, unterscheiden sich allerdings hinsichtlich ihrer Rezeptoraffinität, Potenz und Wirkweise am Rezeptor. Aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Struktur werden sie in 7 strukturelle Hauptgruppen unterteilt.

Seit 2008 wurden mehr als 200 verschiedene SCs identifiziert und gelistet. Im November 2016 trat in Deutschland das Neue-psychoaktive-Stof-

fe-Gesetz in Kraft und damit ein weitreichendes Verbot des Erwerbs, Besitzes und Handels mit „Legal Highs". Erstmals bezieht sich das Verbot auf ganze Stoffgruppen, um der Verbreitung immer neuer Varianten bekannter Betäubungsmittel und psychoaktiver Stoffe entgegenzuwirken, da diese nicht mehr wie zuvor explizit im Betäubungsmittelgesetz einzeln aufgelistet werden müssen. Dies betrifft unter anderem die Gesamtgruppe der Cannabimimetika, also Substanzen mit definierten Strukturelementen, welche die Bindungsfähigkeit am CB1-Rezeptor regulieren und demnach als CB1-Rezeptoragonisten fungieren. Voraussichtlich können zukünftig selbst durch dieses umfassende Verbot nicht alle SCs erfasst werden, aber zumindest ein Großteil der SCs fällt unter die genannte Definition.

Die exakte Wirkung der SC-Produkte lässt sich nur schwer bestimmen und ist selbst für den erfahrenen Konsumenten unvorhersehbar, da die Zusammensetzung der Pflanzenbestandteile, die teilweise selbst psychoaktive Wirkung haben, oftmals unbekannt ist und variiert, ebenso wie die Art, Zusammensetzung und Konzentration an enthaltenen SCs. Obgleich die meisten Cannabiskonsumenten bereits Erfahrung mit SCs gesammelt haben, scheinen viele diese eher kritisch zu beurteilen, hauptsächlich aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen und der Unkalkulierbarkeit der Effekte dieser Präparate.

Der Nachweis von SCs ist nicht trivial und bisher noch mit hohem Aufwand verbunden. Durch die problematische Nachweisbarkeit erhöht sich die Attraktivität der Produkte offenbar für bestimmte Konsumentengruppen, für welche sich eine positive Cannabistestung nachteilig auswirken könnte (z. B. in Justizvollzugsanstalten, während der Entgiftung und Entwöhnung von Substanzabhängigkeit, Nachweis von Drogenfreiheit beim Straßenverkehrsamt) (Bonnet und Mahler 2015).

Im Folgenden werden anhand der vorliegenden Evidenz die beobachteten physiologischen und psychologischen Effekte zusammengetragen, die mit dem Konsum von SCs in Zusammenhang stehen. Daraus resultierend soll das gesundheitliche Risikopotenzial von SCs abgeschätzt werden.

3.8.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 3.8.4.)

Frage 3.19 – Effekte der synthetischen Cannabinoide

? Welche gesundheitlichen Folgen stehen mit dem einmaligen oder mehrmaligen Konsum von SCs in Zusammenhang? Was sind die häufigsten Effekte, Symptome und Komplikationen, die nach dem Konsum von SCs auftreten? Des Weiteren wird geprüft, welche langfristigen gesundheitlichen Probleme SCs verursachen.

3.8.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Die systematische Globalrecherche fand 3 thematisch passende Übersichtsartikel, von denen allerdings nur 2 systematische Reviews waren (Castaneto et al. 2014; Gunderson et al. 2012) (◘ Abb. 3.13). Eine spezifische De-novo-Literaturrecherche zu dem Thema gesundheitliche Folgen des SC-Konsums im Freizeitgebrauch ergab 46 relevante Übersichtsartikel, von denen 7 systematische Reviews waren (◘ Abb. 3.14).

Aufgrund der Aktualität, Validität und ähnlichen Ergebnislage der Studienbefunde beziehen wir uns in unserer Ausführung auf die aggregierte Evidenz dieser 7 systematischen Reviews (s. ◘ Tab. 3.24).

3 systematische Reviews (Tait et al. 2016; Castaneto et al. 2014; Papanti et al. 2013) haben eine sehr hohe methodische Qualität (++) (SIGN 2015) und eingeschlossene Fallzahl. Die aktuellste und mit mehr als 4.000 Fällen umfangreichste Übersichtsarbeit stammt von Tait et al. (2016). Die Autoren fassten hier 77 Einzelfallberichte und 29 Fallserien zusammen, bei denen medizinisches Personal in Notfallaufnahmen oder Drogenkontrollzentren gesundheitliche Probleme nach dem Konsum von SCs erfassten. Mehr als 250 Fallberichte aus der Notaufnahme wurden von Castaneto et al. (2014) berücksichtigt, um die klinischen Implikationen

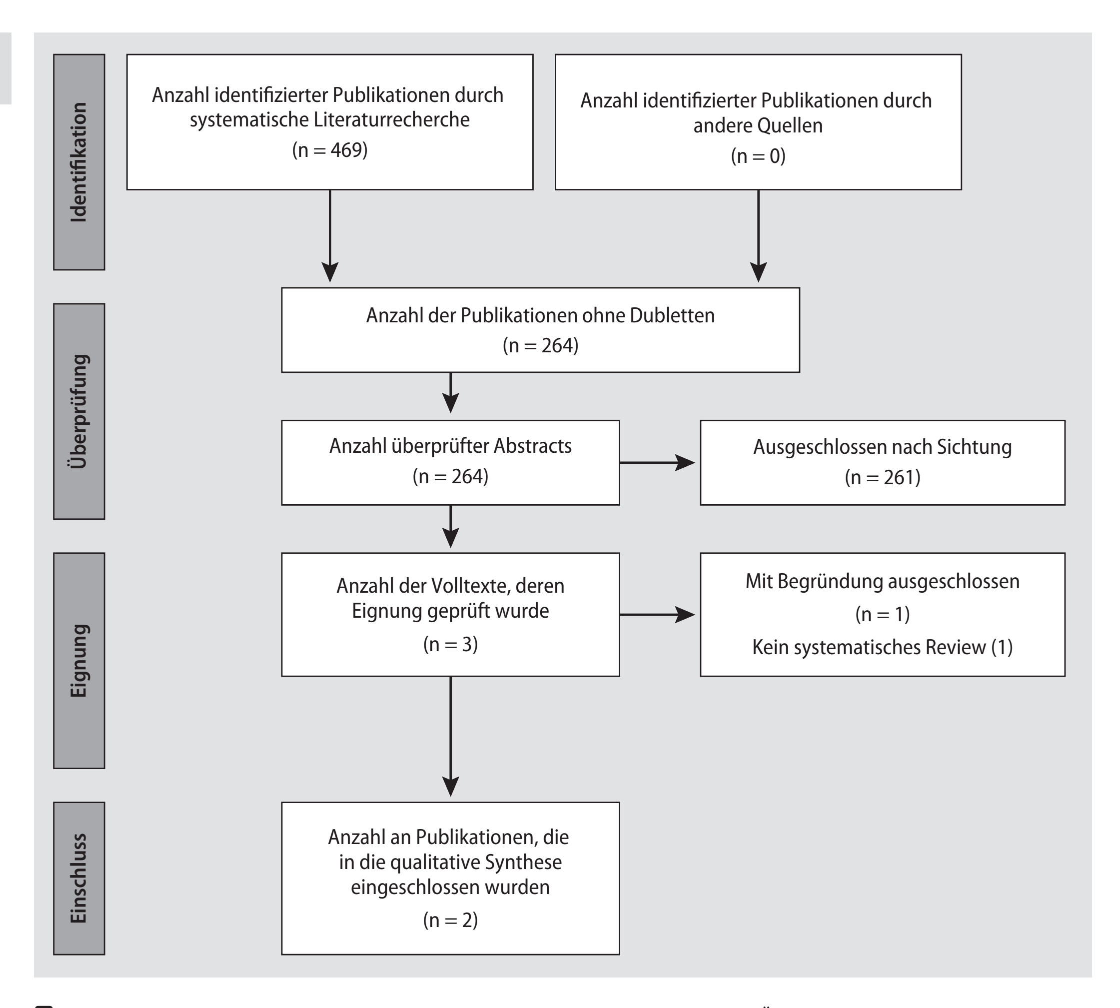


Abb. 3.13 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten der Globalrecherche zum Thema „Gesundheitliche Folgen im Zusammenhang mit synthetischen Cannabinoiden"

nach SC-Intoxikationen zu erfassen. Das systematische Review von Papanti et al. (2013) untersuchte psychotische und psychiatrische Auffälligkeiten im Zusammenhang mit SC-Konsum und berücksichtigte 2.207 Fälle, die sich aus 11 Studien, die im psychiatrischem Umfeld durchgeführt wurden, 15 Studien aus Notaufnahmen, 9 Studien von Drogennotrufen sowie einem Fallbericht zusammensetzen.

Die methodische Qualität der übrigen systematischen Reviews wurde nach SIGN (2015) für 2 Arbeiten aufgrund ungenauer methodischer Beschreibungen als akzeptabel („+") (Brewer und Collins 2014; Gunderson et al. 2012) und bei 2 weiteren Arbeiten aufgrund unzureichender oder fehlender methodischer Beschreibungen als niedrig („–") (van Amsterdam et al. 2014; Papaseit et al. 2015) eingestuft.

Die Befunde zu akuten SC-Effekten beruhen hauptsächlich auf wissenschaftlichen Berichten aus Selbstversuchen im Rahmen von toxikologischen Laborstudien sowie auf individuellen Erfahrungsberichten. Klinische Fallbeschreibungen und Fallserien aus der Notaufnahme sowie Daten der Drogennotrufe bilden die hauptsächliche Evidenzgrundlage der negativen gesundheitlichen Folgen, die nach dem Konsum von SCs auftreten können. Der Evidenzgrad der berücksichtigten Literatur ist entsprechend der Kriterien des Oxford Centre of

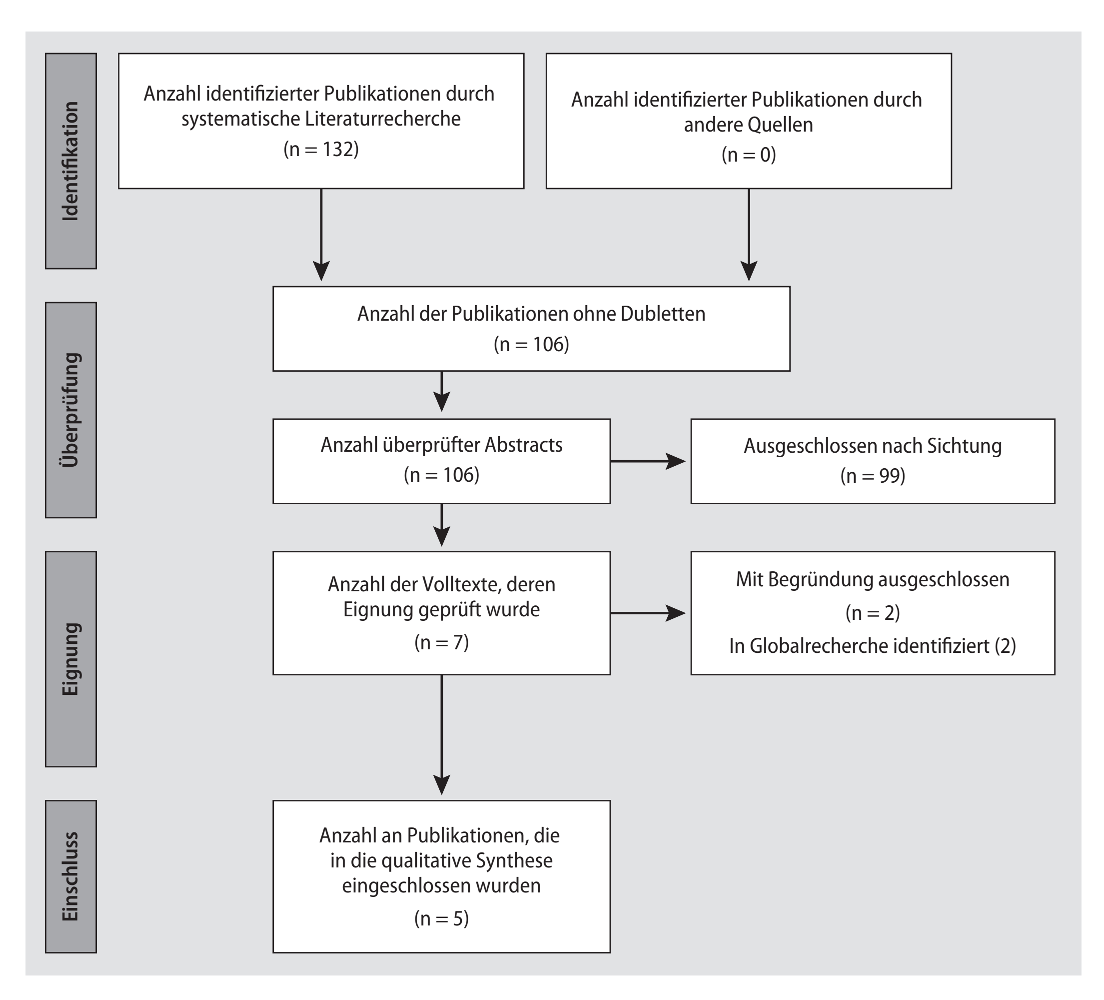


Abb. 3.14 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten der Zusatzrecherche zum Thema „Gesundheitliche Folgen im Zusammenhang mit synthetischen Cannabinoiden"

Evidence-Based Medicine (OCEBM 2011) mit Grad 4 und somit als moderat bis niedrig einzustufen. Die langfristigen gesundheitlichen Folgen von SCs sind bisher noch nicht systematisch untersucht worden, sodass hierzu keine evidenzbasierten Daten vorliegen.

Die Kohärenz der Befundlage ist hauptsächlich über die Anzahl der berichteten Fälle möglich und als mäßig bis niedrig einzustufen. Die explorative Beschreibung der Symptomatik in den Einzelfallstudien und Fallserien führt in aggregierter Form zu einem breiten Spektrum an klinischen Symptomen mit unterschiedlicher Auftretenswahrscheinlichkeit (und Berichtswahrscheinlichkeit). Widersprüchliche oder gegenteilige Befunde zu einzelnen Symptomen oder Syndromen sind unserer Kenntnis nach nicht beschrieben. Eine systematische Erfassung bestimmter Symptome, z. B. in Form eines standardisierten Kriterienkataloges, gibt es in den Studien bisher nicht.

Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN 50-Checkliste (SIGN 2015) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entspre-

chenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Eine Übersicht der analysierten systematischen Reviews zum Thema „Synthetische Cannabinoide und gesundheitliche Folgen" zeigt ▣ Tab. 3.24.

▣ **Tab. 3.24** Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews zum Thema „Synthetische Cannabinoide und gesundheitliche Folgen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Synthetische Cannabinoide und gesundheitliche Folgen					
Studie	**Studientyp**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**
Papanti et al. (2015)	SR	n* = 41 n** = 2207	Mentale und psychotische Probleme im Zusammenhang mit der Einnahme von synthetischen Cannabinoiden anhand von Fallberichten, retrospektiven toxikologischen Studien und experimentellen Laborstudien.	Hauptsächlich Einzelfallberichte. Standardisierte Erfassung der psychischen Auffälligkeiten fragwürdig. Selten toxikologische Bestätigung des Konsums synthetischer Cannabinoide.	4
Tait et al. (2015)	SR	n* = 106 n** >4000	Umfangreicher und detailliertester Überblick über die typischen klinischen Symptome im Zusammenhang mit der Einnahme von synthetischen Cannabinoiden. Restriktiver Einschluss von Fällen, bei denen medizinisches Personal in Notfallaufnahmen oder Drogenkontrollzentren gesundheitliche Probleme nach dem Konsum von SCs erfassten. Fallberichte und -serien.	Evidenz aus Fallserien und Einzelfallberichten. Teilweise überlappende Daten von Krankenhaus- und Drogennotrufstatistiken.	4
Van Amsterdam et al. (2015)	SR	n* = 37 n** = ?	Thematisch breites Review zu gesundheitlichen Schäden im Zusammenhang mit der Einnahme von synthetischen Cannabinoiden. Fallberichte und -serien.	Geringe methodische Qualität des Reviews. Begrenzte Qualität und Studienumfang der Einzelstudien.	4
Brewer et al. (2014)	SR	n* = 24 n** >350	Allgemeine Übersicht zu den negativen psychischen und somatischen Folgen im Zusammenhang mit der Einnahme von synthetischen Cannabinoiden. Fallberichte und -serien.	Geringe methodische Qualität des Reviews. Lückenhafte Beantwortung der klinischen Fragestellung.	4
Castaneto et al. (2014)	SR	n* = 215 n** >250	Thematisch breites Review über die Epidemiologie, Pharmakodynamik und die klinische Bedeutsamkeit von synthetischen Cannabinoiden. Beinhaltet auch tierexperimentelle Daten zu Pharmakodynamik und Rezeptorstudien. Pharmakodynamische Studien, epidemiologische Studien, Fallberichte und-serien.	Begrenzte Datenlage zur Epidemiologie von synthetischen Cannabinoiden.	4

Tab. 3.24 Fortsetzung

Synthetische Cannabinoide und gesundheitliche Folgen					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Papaseit et al. (2014)	SR	n* = 8 n** = 24	Breite Übersichtsarbeit zu den europäischen Trends bei neuen psychoaktiven Substanzen, wobei synthetische Cannabinoide nur einen Teilbereich darstellen. Fallberichte und -serien.	Mangelhafte Methodik. Geringe Anzahl an Studien und Fällen.	4
Gunderson et al. (2012)	SR	n* = 12 n** = 31	Übersichtsarbeit zu den akuten Effekten und klinischen Symptomen von synthetischen Cannabinoiden. Zusätzliche Fallbeschreibung von 3 Cannabiskonsumenten, die synthetische Cannabinoide zur Substitution von Entzugssymptomen einsetzen. Fallberichte und -serien, toxikologische Studien.	Geringe methodische Qualität des Reviews. Geringe Anzahl an Studien und Fällen.	4

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review

Prävalenz

Die Prävalenz des aktuellen SC-Konsums im letzten Jahr vor der Erhebung ist in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung mit 0,2% in England und Wales, 0,4% in Deutschland und 1,2% in Australien eher gering (Tait et al. 2016; Smith und Flatley 2011; Pabst et al. 2010; AIHW 2014), wobei in Subgruppen wie Jugendlichen oder Club-Besuchern wesentlich höhere Prävalenzraten (2,5–17%) berichtet wurden (Tait et al. 2016; Castaneto et al. 2014). Basierend auf den Daten von 2 weltweiten Online-Umfragen und 5 Erhebungen aus den USA, Australien und Großbritannien werden SCs mehrheitlich von Männern konsumiert (55,2–83%), und bei Konsumenten zeigt sich zudem häufig der Konsum weiterer Drogen, vor allem von Cannabis (84–98%) und Alkohol (64–92%) (Castaneto et al. 2014). Entsprechend des „Mixmag Global Surveys“, einer Online-Umfrage des „Guardian“, sowie des Dance Music und Clubbing Magazins „Mixmag“ und „Gay Times“ unter ca. 22.000 Club-Besuchern verschiedener Nationalitäten lag das durchschnittliche Einstiegsalter beim ersten SC-Gebrauch bei 21 Jahren (Papaseit et al. 2014; Winstock und Barratt 2013).

Die Personen, die wegen einer SC-Intoxikation in der Notaufnahme behandelt werden mussten oder sich an ein Drogennotruftelefon wandten, sind hauptsächlich männlich und zwischen 12 und 29 Jahren alt. Mit einem durchschnittlichen Alter von 24 Jahren sind die Patienten, die notärztlich wegen SC-Intoxikation behandelt werden mussten, deutlich jünger (um 6 Jahre) als bei Cannabisintoxikation (Brewer und Collins 2014; van Amsterdam et al. 2015).

Akute Effekte

Die akuten Effekte von SCs ähneln denen von pflanzlichem Cannabis, wobei die Wirkung häufiger als stärker oder vergleichbar zu hoch wirksamem Marihuana beschrieben wird. Zu den transienten Effekten, die einige Stunden andauern, zählen

- veränderte Stimmung und Wahrnehmung, Euphorie,
- gerötete Augen,
- Mundtrockenheit,
- Tachykardie,
- Entspannung/Müdigkeit,
- Gedankenunterbrechung, Konzentrationsverlust,
- leichte Angstzustände und
- motorische Beeinträchtigungen (Castaneto et al. 2014; Gunderson et al. 2012).

In 2 Selbstversuchen im Rahmen von toxikologischen Laborstudien (Auwarter et al. 2009; Teske et al. 2010) und einer kontrollierten Administrationsstudie (Logan et al. 2011) stellte sich nach Abklingen der akuten SC-Effekte bei 7 von 10 Testpersonen ein langanhaltendes Gefühl von Müdigkeit und Erschöpfung ein, welches 6–24 Stunden andauerte (Castaneto et al. 2014).

Akute Intoxikation

Die unerwünschten Wirkungen von SCs führten bei 1–2,5% der befragten Konsumenten einer globalen Online-Studie zu schweren klinischen Symptomen, die einer notärztlichen Behandlung bedurften (Winstock et al. 2015; Winstock und Barratt 2013). Schätzungen der Notfallrate unabhängig von Selbstauskünften sind problematisch und vage, da verifizierbare Zahlen nur von Krankenhauseinweisungen und registrierten Anrufen bei Drogennotrufzentralen existieren. Die Dunkelziffer an unbehandelten Fällen von SC-Intoxikationen sowie von Notfällen, bei denen der Konsum von SCs nicht erfasst oder erfragt wurde, konnte daher nicht berücksichtigt werden.

Durch die hohe pharmakologische Potenz und großen Variationen bei der Art und Menge an zugesetzten SCs, sowohl zwischen unterschiedlichen SC-Produkten als auch innerhalb einer Charge, ist das Risiko einer Intoxikation mit SCs vor allem bei unerfahrenen Konsumenten sehr hoch.

In den USA wurden im Jahr 2010 11.000 notärztlich behandelte Fälle im Zusammenhang mit SCs registriert, bei denen 3/4 der Patienten zwischen 12–29 Jahre alt waren. Im Folgejahr 2011 hat sich sowohl die Gesamtanzahl an SC-assoziierten Notfällen von 11.000 auf 28.531 mehr als verdoppelt, als auch die Fallzahl jugendlicher SC-Konsumenten (12–17 Jahre), die notärztlich behandelt werden mussten, von 3.780 im Jahr 2010 auf 8.212 deutlich erhöht (Castellanos und Gralnik 2016).

Im Vergleich zu pflanzlichem Cannabis wird das Risiko einer notärztlichen Behandlung nach SC-Konsum 14- bis 30-fach höher eingeschätzt und ist zudem mit signifikant mehr klinischen Symptomen assoziiert (Winstock et al. 2015).

Die Auswertung von 418 gemeldeten SC-Intoxikationen im Jahr 2010 an das „Texas Poison Center Network" ergab, dass 60% aller behandelten SC-Intoxikationen mittelschwere bis schwere Toxizitätssymptome aufwiesen (Forrester et al. 2012). Basierend auf den Meldedaten des US-amerikanischen Drogenkontrollnotrufs sowie der notfallmedizinischen Behandlungen von Drogenfällen verteilen sich die klinischen Symptome nach SC-Intoxikation prozentual auf folgende Funktionsbereiche (Castaneto et al. 2014):

- neurologisch 61,9%,
- kardiovaskulär 43,5%,
- gastrointestinal 21,1%,
- respiratorisch 8%,
- visuell 5%, dermal 2,6%,
- renal 0,9%,
- hämatologisch 0,4%,
- weitere Symptome (z. B. Azidose, Hyperglykämie, Schwitzen) 25,9%.

Das prototypische, klinische Bild bei SC-Intoxikation beinhaltet nach der Analyse von Tait et al. (2016) von über 4.000 Fällen aus unterschiedlichen Ländern das Auftreten von

- Tachykardie (37–77%),
- Agitation (16–41%) und
- Übelkeit oder Erbrechen (13–94%).

Die meisten Symptome sind transient und lösen sich innerhalb von 8 Stunden mit oder ohne medikamentöse Therapie wieder auf, wobei schwere klinische Symptome auch Hospitalisierungen bis zu 2 Wochen, im Einzelfall auch länger, erfordern (Castaneto et al. 2014). Die medizinische Therapie bei SC-Intoxikation ist unterstützend und der individuellen klinischen Präsentation angepasst. Erschwerend für die Therapie kommt hinzu, dass es keine routinemäßigen toxikologischen Tests für SCs gibt, SCs somit nicht in den Drogenschnelltests detektiert werden und bei negativem Drogenscreening und fehlender Selbstauskunft oftmals eine andere Diagnose als SC-Intoxikation gestellt wird (Brewer und Collins 2014; Papanti et al. 2013; Castaneto et al. 2014; Tait et al. 2016).

Im Folgenden werden die berichteten Symptome nach akuter SC-Intoxikation zusammengefasst und dargestellt.

Kardiovaskuläre Symptome

Alle systematischen Übersichtsarbeiten fanden Tachykardie als sehr häufig auftretende Symptomatik. In der Übersichtsarbeit von Tait et al. wird Tachykardie als prävalentester klinischer Effekt bei SC-Intoxikation genannt, häufig in Verbindung mit Bluthochdruck. Alle betrachteten Fallserien mit mehr als 3.740 Einzelfällen berichten homogen bei 37–77% aller Patienten das Auftreten von Tachykardie. Herzklopfen und Schmerzen im Brustbereich werden in 4 von 7 systematischen Reviews als häufiger auftretende Symptomatik berichtet. 2 Fallserien aus den USA mit insgesamt 78 Patienten geben die Häufigkeit mit 13–27% an (Castellanos et al. 2011; Plumb et al. 2012).

In einzelnen Fällen waren sehr schwere Komplikationen eingetreten. Es gibt 6 Fallberichte, wo es in der Folge von SC-Konsum zu Hirnblutungen bzw. Hirninfarkten kam, sowie 5 berichtete Fälle von Herzinfarkt oder Herzstillstand, wovon 3 bei jungen und ansonsten gesunden Männern eintraten (Tait et al. 2016).

Neurologische Symptome

Krampfanfälle treten in 3,8–14% der berichteten Fälle von kleineren als auch größeren Fallserien mit insgesamt mehr als 2.250 Patienten auf, wobei die unter 19-Jährigen mit 15% etwas häufiger betroffen sind. Vor allem in analytisch bestätigten Einzelfällen von SC-Intoxikation sind Krampfanfälle eine typische Charakteristik (Tait et al. 2016). Weitere neurologische Symptome, die in mehreren Fallberichten genannt wurden, sind erweiterte Pupillen (18–73%) (Castaneto et al. 2014; Papaseit et al. 2014), Tremor (27–44%) (Brewer und Collins 2014; Gunderson et al. 2012) und Muskelzuckungen (9–23%) (Gunderson et al. 2012; Castaneto et al. 2014). Eine verwaschene Sprache wurde von Castaneto et al. (2014) mit Häufigkeitsraten von 38–60% als häufiger beobachtetes Symptom erwähnt.

Gastrointestinale Symptome

Übelkeit und Erbrechen sind äußerst auffällige Merkmale einer SC-Intoxikation, die in 12–94% der Fälle auftreten und von allen Reviews erwähnt werden. 16 Fallserien aus den USA, Deutschland und Schweden mit mehr als 3.560 berücksichtigten Fällen berichten von diesen Symptomen. Vor allem in Einzelfallstudien wird sehr häufig von Übelkeit/Erbrechen berichtet (Tait et al. 2016). Der Schwankungsbreite der prozentuellen Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen infolge von SC-Konsum steht eine Vielzahl von Fallberichten gegenüber, die die Bestimmung von Übelkeit und Erbrechen als ein Leitsymptom von SC-Intoxikationen unterstützen. Es gibt darüber hinaus 2 Einzelberichte von gesteigertem Erbrechen durch Cannabinoide (cannabinoidbedingte Hyperemesis), welches sonst nur bei Cannabisintoxikation beobachtet wurde (Ukaigwe et al. 2014; Hopkins und Gilchrist 2013).

Respiratorische Symptome

Häufig wurde in Einzelfallstudien und Fallserien von Atembeschwerden und Atemnot berichtet. In 4 Fallserien aus Europa und Japan mit 80 Patienten lag die Prävalenzrate bei 10–21%. Basierend auf den Selbstauskünften von 23 SC-Konsumenten, die infolge ihres SC-Konsums notärztlich behandelt werden mussten, zählten Atembeschwerden mit 56,5% zu den 3 häufigsten genannten schweren Nebenwirkungen von SCs, neben Angst/Paranoia und Panik (Papaseit et al. 2014; Winstock und Barratt 2013).

Renale Symptome

Nierenprobleme machen weniger als 1% der geschilderten Symptome bei Drogennotrufen aus, sind aber kein klinischer Einzelfall. Es gibt 31 Fallberichte zu akutem Nierenversagen, von denen 16 Fälle innerhalb von 9 Monaten in den USA auftraten (Tait et al. 2016; Brewer und Collins 2014). Akutes Nierenversagen zählt zu den sehr schweren Gesundheitsfolgen von SCs, die umgehend klinisch behandelt werden müssen. Zwar ist diese klinische Komplikation reversibel, dennoch entsteht eine besondere renale Vulnerabilität, die langfristige Nierenschäden und damit verbundene Belastungen der Gesundheitskassen infolge von SC-Konsum erwarten lässt (Coca et al. 2012; Tait et al. 2016).

Weitere Symptome

Starkes Schwitzen wird häufig berichtet, außerdem sind Auffälligkeiten im Blutbild wie Hyperglykämie, Hypokaliämie oder Azidose infolge von SC-Intoxikation genannt worden.

Psychiatrische Symptome

Panik und Angstzustände (82,6%) sowie Paranoia (56,5%) zählen zu den häufigsten selbstberichteten negativen Effekten von SCs (Papaseit et al. 2014), die auch einheitlich in allen 7 Reviews genannt werden. Das prototypische klinische Bild nach SC-Intoxikation weist in 16–41% der Fälle Agitiertheit/Ruhelosigkeit/starke Erregbarkeit auf (Tait et al. 2016; Castaneto et al. 2014). Ebenfalls oft berichtet wird von Halluzinationen und Benommenheit (van Amsterdam et al. 2015), seltener von Wahn, Beeinträchtigung von Kognition und Kurzzeitgedächtnis, Verwirrtheit, veränderter Wahrnehmung und mentalem Zustand, Gedankenauflösung, Depression und suizidalen Gedanken.

Die psychotischen Nebenwirkungen von SCs stellen eine besondere psychiatrische Komplikation dar, da sie zu längeren Hospitalisierungen führen können. Die Prävalenzraten von psychotischen Störungen im Zusammenhang mit SCs unterliegen einem Bericht-Bias. Während Studien, die auf Eigenangaben basieren (Drogennotruf, Interviewstudien) in 9,4–11% der Fälle von psychotischen Symptomen berichten, liegen die Angaben aus den Notaufnahmen mit etwa 19–41% deutlich höher, vor allem bei den Fällen, in welchen die Einnahme von SCs analytisch bestätigt worden ist (van Amsterdam et al. 2015; Papanti et al. 2013). Es gibt mehr als 14 Fallberichte einer De-novo-Psychose nach dem Konsum von SCs. Die meisten Psychosen waren transient und lösten sich innerhalb von 2 Wochen nach klinischer Behandlung auf, bei 3 Fällen persistierten die Symptome aber länger als 5 Monate (Tait et al. 2016; Castaneto et al. 2014). Die psychotischen Effekte von SCs zeigen sich vermehrt bei vulnerablen Personen mit psychiatrischen oder psychotischen Vorerkrankungen, wo SCs bereits bestehende Psychosen verstärken und einen neuen psychotischen Schub oder einen psychotischen Rückfall triggern können (Castaneto et al. 2014; Papanti et al. 2013; Tait et al. 2016).

Die Wahrscheinlichkeit, ein cannabinoidassoziiertes psychopathologisches Syndrom, das durch Wahn und Halluzinationen gekennzeichnet ist, zu entwickeln, ist mit 11% deutlich höher nach SC-Konsum als mit 2% nach der Einnahme von Cannabis (van Amsterdam et al. 2015; Papanti et al. 2013).

Von abhängigen Cannabiskonsumenten wurde berichtet, dass sie SCs zur Substitution und Verbesserung ihrer Cannabisentzugssymptome benutzen (Gunderson et al. 2012), wobei nach längerem SC-Konsum eine vergleichbare Abhängigkeits- und Entzugssymptomatik entsteht wie durch Cannabiskonsum. Innerhalb einer Woche nach der letzten SC-Einnahme zeigen sich bei chronischen SC-Konsumenten Entzugssymptome in Form von Schlafstörungen, Angst, Craving, Übelkeit, Muskelzuckungen und Krämpfen sowie Kälteschauern (Castaneto et al. 2014).

Mortalität

Bei der Angabe zu SC-bedingten Todesfällen variieren die Zahlen in den berücksichtigten Reviews. Van Amsterdam et al. fanden keinen berichteten Todesfall, der durch eine bestätigte Überdosis an SCs hervorgerufen wurde, erwähnen aber 12 Todesfälle, die nach dem Konsum von SCs aufgetreten sind, ohne dass die Todesursachen klinisch oder toxikologisch bestätigt wurden (van Amsterdam et al. 2015). Andere Reviews nennen 4 Todesfälle (Castaneto et al. 2014) bzw. 26–31 Todesfälle nach SC-Konsum (Tait et al. 2016). Tait et al. berücksichtigten für die Mortalitätsrate 18 Autopsiebefunde mit nachgewiesenen SCs, 8 Todesfälle mit einem direkten Zusammenhang mit SC-Konsum sowie mindestens 4 Todesfälle, die indirekt auf SCs zurückzuführen sind, da es infolge von SC-Konsum zu Unterkühlung oder Suizid/Selbstverletzung kam. Die ungenaue Angabe der Gesamtzahl an Todesfällen liegt an einer konservativen Schätzung der Autoren, um Mehrfachzählungen von Todesfällen eines bestimmten Autors zu vermeiden.

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Die vorliegenden Befunde basieren hauptsächlich auf Berichten und Informationen mit einem niedrigen Evidenzgrad, weshalb die Interpretation der Befunde mit Vorsicht vorzunehmen ist. Ein häufig genanntes Problem ist das Fehlen von Labortests, mit denen routinemäßig SCs bei Patienten detektiert werden können. Die gesundheitlichen Probleme, die im Zusammenhang mit SCs auftreten, werden dadurch unterschätzt, weil viele psychiatrische und medizinische Notfälle, deren Drogenscreening negativ ausfiel, nicht in Verbindung mit der Einnahme von SCs gebracht werden.

Die klinischen Symptome einer SC-Intoxikation können stark variieren, da die Menge und Zusammensetzung der Inhaltsstoffe in SC-Produkten sehr unterschiedlich ist. Durch die fortschreitende Synthetisierung und Beimischung immer neuer SCs ist mit anderen und potenziell schwereren klinischen Symptomen zu rechnen, als mit den bisher bekannten. Auch wenn die beschriebenen Symptome mit dem Konsum von SCs in Verbindung stehen, so ist keine direkte Kausalität nachgewiesen. Des Weiteren erschwerend kommt hinzu, dass der Großteil der SC-Konsumenten auch andere Drogen (vor allem Alkohol und Cannabis) einnimmt, weshalb Wechselwirkungen oder additive Wirkungen nicht ausgeschlossen werden können.

Die zugrunde liegenden klinischen Fallberichte zu SC-Intoxikationen haben oftmals keine oder nur eine lückenhafte Dokumentation zur medizinischen Vorgeschichte, zu bestehenden Pathologien oder multiplem Substanzgebrauch, wodurch eine differenzierte Interpretation der gesundheitlichen Folgen von SCs erschwert ist. Außerdem gibt es keine standardisierte Erfassung bestimmter klinischer Symptome, sodass das Auftreten von Einzelsymptomen auch immer einem Bericht-Bias unterliegt.

Da SCs erst seit 10 Jahren auf dem Markt sind, gibt es noch keine Studien über deren gesundheitliche Langzeitfolgen. Auch der Kenntnisstand zur Pharmakodynamik und -kinetik sowie der Bioverfügbarkeit und -aktivität von SCs und ihren Metaboliten beim Menschen ist bisher noch beschränkt.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Langzeitstudien zur Untersuchung von langfristigen Gesundheitsschäden durch SCs
- Kontinuierliche Übersichtsarbeiten zu den klinischen Folgen von SCs, da sich mit neu synthetisierten SCs andere klinische Erscheinungsbilder ergeben können
- Untersuchungen über einen möglichen Zusammenhang von einzelnen SCs mit klinischen Symptomen
- Grundlagenforschung zu den pharmakologischen Eigenschaften von CBs und deren Metabolismus
- Standardisierte Erfassung von SC-Konsum und Labortestung für SCs und deren Metabolite

3.8.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 3.19 – Effekte der synthetischen Cannabinoide

? Welche gesundheitlichen Folgen stehen mit dem einmaligen oder mehrmaligen Konsum von SCs in Zusammenhang? Was sind die häufigsten Effekte, Symptome und Komplikationen, die nach dem Konsum von SCs auftreten?

Der Konsum von SCs führt zu transienten körperlichen und psychischen Veränderungen, die denen von pflanzlichen Cannabispräparaten ähneln, aber meist als intensiver beschrieben werden. Dazu zählen:

- veränderte Stimmung und Wahrnehmung, Euphorie,
- gerötete Augen,
- Mundtrockenheit,
- Tachykardie,
- Entspannung/Müdigkeit,
- Gedankenunterbrechung, Konzentrationsverlust,
- leichte Angstzustände,

- motorische Beeinträchtigungen und
- ein länger anhaltendes Gefühl von Abgeschlagenheit.

Daneben führt die Einnahme von SCs, vor allem bei unerfahrenen Konsumenten, zu negativen Intoxikationseffekten, die in ca. 2% der Fälle notfallärztlich behandelt werden müssen. Die typische Intoxikationssymptomatik hat kein schweres klinisches Bild, ist symptomatisch behandelbar und klingt meist innerhalb weniger Stunden wieder ab. Dennoch gibt es auch schwere klinische Symptome, wie Krampfanfälle, akutes Nierenversagen, Herzinfarkt oder Psychosen und bis zu 31 berichtete Todesfällen in Folge von SC-Konsum.

Trotz der geringen Datenlage kann man von einer erhöhten Vulnerabilität von psychiatrisch vorerkrankten Personen für die psychotischen Nebenwirkungen von SCs ausgehen. Die häufigsten klinischen Symptome, die bei einer SC-Intoxikation auftreten, sind:
- Tachykardie (37–77%),
- Agitation/Ruhelosigkeit (16–41%) und
- Übelkeit/Erbrechen (12–94%).

Nach Eigenangaben von SC-Konsumenten, die notfallärztlich behandelt wurden, sind die 3 häufigsten negativen Effekte von SCs:
- Panik und Angstzustände (82,6%),
- Paranoia (56,5%) und
- Atembeschwerden (56,5%).

Nach der Analyse von Meldedaten des US-amerikanischen Drogenkontrollnotrufs sowie der notfallmedizinischen Behandlungen von Drogenfällen sind die häufigsten klinischen Symptome nach SC-Intoxikation:
- neurologisch (61,9%),
- kardiovaskulär (43,5%) und
- gastrointestinal (21,1%).

Die weitgehend konsistenten Befunde zu den körperlichen und psychischen Symptomen infolge einer SC-Intoxikation beruhen auf klinischen Fallberichten, Fallserien und Versorgungsdaten aus Krankenhäusern oder Drogenbehörden.

Die methodische Qualität dieser Daten ist niedrig, die klinischen Befunde aber weitestgehend konsistent, weshalb die Konfidenz der vorliegenden Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft wird. Zu den langfristigen gesundheitlichen Folgen von SCs gibt es bisher keine Literatur und Evidenzgrundlage.

3.8.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Geschlechtsunterschiede

Geschlechterunterschiede wurden bisher nicht untersucht. Allerdings sind mehrheitlich Männer Konsumenten von SCs, was den männlichen Geschlechtsbias in den klinischen Fallstudien erklären kann.

Altersspezifische Effekte

Jugendliche und unerfahrene Konsumenten sind besonders häufig von einer SC-Intoxikation betroffen, da sie vom Umgang und der Dosierung von Kräutermischungen oder Marihuana keine Kenntnis haben und leichter SCs überdosieren. Von den berichteten SC-Intoxikationsfällen sind mit 55–83% mehrheitlich Männer betroffen. Ein Zusammenhang zwischen Alter/Drogeneinstiegsalter und dem Auftreten negativer Folgen von SCs ist bisher noch nicht untersucht worden.

3.8.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur vorherigen Cannabis-Expertise

Im Vergleich zur vorangegangenen Cannabisexpertise von Petersen und Thomasius (2007) wurde die Thematik der SCs neu aufgenommen. SCs erschienen erstmalig 2005 auf dem Markt und waren daher zum Zeitpunkt der letzten Cannabisexpertise, die Forschungsarbeiten bis zum Frühjahr 2006 berücksichtigte, noch keine populäre Droge, zu deren Wirkung eine ausreichende Literaturlage vorhanden war. Aufgrund des gestiegenen Konsums und des gesundheitlichen Risikopotenzials von SCs ist eine Berücksichtigung dieses Themas mittlerweile jedoch angebracht und notwendig.

3.8.7 Hauptbefunde im Überblick

- Synthetische Cannabinoide zeigen ähnliche psychotrope Effekte wie pflanzliche Cannabispräparate. Sie verfügen aber über eine potenzierte pharmakologische Wirksamkeit am CB1-Rezeptor, weshalb ihre Wirkung und Stärke schlecht vorhersagbar ist.
- Häufigste Symptome einer Intoxikation durch synthetische Cannabinoide: Tachykardie, Agitation/Ruhelosigkeit und Übelkeit/Erbrechen; ein erhöhtes Psychoserisiko liegt insbesondere bei vulnerablen Personen mit psychiatrischen Vorerkrankungen vor (die Konfidenz in die Evidenz ist trotz weitestgehend konsistenter Befunde niedrig).
- Der Konsum ist mit einem erhöhten Risiko einer notärztlich zu behandelnden Intoxikation verbunden, was aus Verlaufs- und Meldedaten der Drogenbehörden, Drogennotrufe und der Notfallberichte aus Krankenhäusern geschlossen wird.
- Schwere klinische Symptome (z. B. Infarkt, Nierenversagen, Grand-Mal-Anfall, Psychose) sind eher selten, aber keine Einzelfälle.
- International wurden bislang 32 Todesfälle im Zusammenhang mit synthetischen Cannabinoiden registriert, wobei die Grauziffer höher liegen dürfte, da aktuell noch keine standardisierte Toxikologie für synthetische Cannabinoide existiert.
- Die Datenlage basiert weitestgehend auf notfallmedizinischen Fallberichten und -serien sowie behördlichen Meldedaten.

Evidenzlage
- 7 systematische Reviews mit unterschiedlicher methodischer Qualität, wobei 5 eine hohe bis akzeptable Studienqualität vorweisen.
- Mehr als 100 Einzelfallberichte und >30 Fallserien an >5.000 Personen zu akuten SC-Intoxikationen, die beim Drogennotruf oder in der notärztlichen Versorgung registriert wurden.
- Klinische Verlaufsdaten bei SC-Konsum.

3.9 Literatur

3.9.1 Literatur zu ▸ Abschn. 3.1

[1] Abush H, Akirav I (2012) Short- and long-term cognitive effects of chronic cannabinoids administration in late-adolescence rats. PloS one 7 (2): e31731. doi: 10.1371/journal.pone.0031731
[2] Anderson BM, Rizzo M, Block RI, Pearlson GD, O'Leary DS (2010) Sex, drugs, and cognition: effects of marijuana. J Psychoact Drugs 42 (4): 413–424. doi: 10.1080/02791072.2010.10400704
[3] Batalla A, Bhattacharyya S, Yucel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogue S, Torrens M, Pujol J, Farre M, Martin-Santos R (2013) Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. PloS one 8 (2): e55821. doi: 10.1371/journal.pone.0055821
[4] Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL (2005) Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. NeuroImage 26 (2): 480–492. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.012
[5] Borgwardt SJ, Allen P, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Crippa JA, Seal ML, Fraccaro V, Atakan Z, Martin-Santos R, O'Carroll C, Rubia K, McGuire PK (2008) Neural basis of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. Biol Psychiat 64 (11): 966–973. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.011
[6] Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yucel M, Solowij N (2016) Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. Biol Psychiat 79 (7): 557–567. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.002
[7] Castillo PE, Younts TJ, Chavez AE, Hashimotodani Y (2012) Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron 76 (1): 70–81. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.020
[8] Chan RC, Wang Y, Ma Z, Hong XH, Yuan Y, Yu X, Li Z, Shum D, Gong QY (2008) Objective measures of prospective memory do not correlate with subjective complaints in schizophrenia. Schizophr Res 103 (1–3): 229–239. doi: 10.1016/j.schres.2008.02.019
[9] Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T (2006) Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. Brain 129 (Pt 5): 1096–1112. doi: 10.1093/brain/awl064
[10] Craft RM, Marusich JA, Wiley JL (2013) Sex differences in cannabinoid pharmacology: a reflection of differences in the endocannabinoid system? Life Sci 92 (8–9): 476–481. doi: 10.1016/j.lfs.2012.06.009
[11] Crane NA, Schuster RM, Gonzalez R (2013) Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocogni-

tive performance in young adult cannabis users. JINS 19 (9): 1009–1015. doi: 10.1017/s135561771300088×
[12] D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH (2004) The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. Neuropsychopharmacology 29 (8): 1558–1572. doi: 10.1038/sj.npp.1300496
[13] D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T, Perry E, Krystal J (2008) Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. Neuropsychopharmacology 33 (10): 2505–2516. doi: 10.1038/sj.npp.1301643
[14] De Bellis MD, Wang L, Bergman SR, Yaxley RH, Hooper SR, Huettel SA (2013) Neural mechanisms of risky decision-making and reward response in adolescent onset cannabis use disorder. Drug Alcohol Depend 133 (1): 134–145. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.05.020
[15] ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC (2016) Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. Biol Psychiat 79 (7): 613–619. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.01.004
[16] Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, Stone JM, Reichenberg A, Brenneisen R, Holt D, Feilding A, Walker L, Murray RM, Kapur S (2013) Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. J Psychopharmacol (Oxford, England) 27 (1): 19–27. doi: 10.1177/0269881112460109
[17] Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR, Bressan RA, Lacerda AL (2011) Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. Br J Psychiat 198 (6): 442–447. doi: 10.1192/bjp.bp.110.077479
[18] Freund TF, Katona I, Piomelli D (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol Rev 83 (3): 1017–1066. doi: 10.1152/physrev.00004.2003
[19] Fridberg DJ, Queller S, Ahn W-Y, Kim W, Bishara AJ, Busemeyer JR, Porrino L, Stout JC (2010) Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. J Math Psychol 54 (1): 28–38. doi: https://doi.org/10.1016/j.jmp.2009.10.002
[20] Fried PA, Watkinson B, Gray R (2005) Neurocognitive consequences of marihuana--a comparison with pre-drug performance. Neurotoxicol Teratol 27 (2): 231–239. doi: 10.1016/j.ntt.2004.11.003
[21] Ganzer F, Broning S, Kraft S, Sack PM, Thomasius R (2016) Weighing the Evidence: A Systematic Review on Long-Term Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Abstinent Adolescents and Adults. Neuropsychol Rev 26 (2): 186–222. doi: 10.1007/s11065–016–9316–2
[22] Gruber SA, Dahlgren MK, Sagar KA, Gonenc A, Killgore WD (2012) Age of onset of marijuana use impacts inhibitory processing. Neurosci Lett 511 (2): 89–94. doi: 10.1016/j.neulet.2012.01.039
[23] Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F, Koehl M, Abrous DN, Mendizabal-Zubiaga J, Grandes P, Liu Q, Bai G, Wang W, Xiong L, Ren W, Marsicano G, Zhang X (2012) Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. Cell 148 (5): 1039–1050. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.037
[24] Hanson KL, Thayer RE, Tapert SF (2014) Adolescent marijuana users have elevated risk-taking on the balloon analog risk task. J Psychopharmacol (Oxford, England) 28 (11): 1080–1087. doi: 10.1177/0269881114550352
[25] Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM (2007) The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. Drug Alcohol Rev 26 (3): 309–319. doi: 10.1080/09595230701247772
[26] Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, Bellocchio L, Soria-Gomez E, Busquets-Garcia A, Pagano Zottola AC, Delamarre A, Cannich A, Vincent P, Varilh M, Robin LM, Terral G, Garcia-Fernandez MD, Colavita M, Mazier W, Drago F, Puente N, Reguero L, Elezgarai I, Dupuy JW, Cota D, Lopez-Rodriguez ML, Barreda-Gomez G, Massa F, Grandes P, Benard G, Marsicano G (2016) A cannabinoid link between mitochondria and memory. Nature 539 (7630): 555–559. doi: 10.1038/nature20127
[27] Hermann D, Schneider M (2012) Potential protective effects of cannabidiol on neuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis: a critical review. Curr Pharmaceut Design 18 (32): 4897–4905
[28] Hester R, Nestor L, Garavan H (2009) Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. Neuropsychopharmacology 34 (11): 2450–2458. doi: 10.1038/npp.2009.67
[29] Hu SS, Mackie K (2015) Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. Handb Exp Pharmacol 231: 59–93. doi: 10.1007/978–3–319–20825–1_3
[30] Huestis MA (2007) Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers 4 (8): 1770–1804. doi: 10.1002/cbdv.200790152
[31] Iversen L (2003) Cannabis and the brain. Brain 126 (6): 1252–1270. doi: 10.1093/brain/awg143
[32] Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, Irons D, Tuvblad C, Iacono WG, McGue M, Raine A, Baker LA (2016) Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies. Proc Natl Acad Sci USA 113 (5): E500–508. doi: 10.1073/pnas.1516648113
[33] Jacobsen LK, Pugh KR, Constable RT, Westerveld M, Mencl WE (2007) Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdra-

wal in abstinent adolescent cannabis users. Biol Psychiat 61 (1): 31–40. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.014

[34] Jacobus J, Goldenberg D, Wierenga CE, Tolentino NJ, Liu TT, Tapert SF (2012) Altered cerebral blood flow and neurocognitive correlates in adolescent cannabis users. Psychopharmacology 222 (4): 675–684. doi: 10.1007/s00213–012–2674–4

[35] James A, James C, Thwaites T (2013) The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. Psychiat Res 214 (3): 181–189. doi: 10.1016/j.pscychresns.2013.07.012

[36] Kambeitz JP, Bhattacharyya S, Kambeitz-Ilankovic LM, Valli I, Collier DA, McGuire P (2012) Effect of BDNF val (66)met polymorphism on declarative memory and its neural substrate: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 36 (9): 2165–2177. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.002

[37] Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M (2009) Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. Physiol Rev 89 (1): 309–380. doi: 10.1152/physrev.00019.2008

[38] Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine OV, Steinberg JL, Sharon JL (2007) Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents. Addict Behav 32 (5): 977–990. doi: 10.1016/j.addbeh.2006.07.007

[39] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895

[40] Lisdahl KM, Price JS (2012) Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. JINS 18 (4): 678–688. doi: 10.1017/s1355617712000276

[41] Lorenzetti V, Solowij N, Yucel M (2016) The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. Biol Psychiat 79 (7): e17–31. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.013

[42] Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ (2015) The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. Nature Rev Neurosci 16 (12): 705–718. doi: 10.1038/nrn4036

[43] Lyons MJ, Bar JL, Panizzon MS, Toomey R, Eisen S, Xian H, Tsuang MT (2004) Neuropsychological consequences of regular marijuana use: a twin study. Psychol Med 34 (7): 1239–1250

[44] Makela P, Wakeley J, Gijsman H, Robson PJ, Bhagwagar Z, Rogers RD (2006) Low doses of delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) have divergent effects on short-term spatial memory in young, healthy adults. Neuropsychopharmacology 31 (2): 462–470. doi: 10.1038/sj.npp.1300871

[45] Martin-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P (2010) Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. Psychol Med 40 (3): 383–398. doi: 10.1017/s0033291709990729

[46] Mato S, Robbe D, Puente N, Grandes P, Manzoni OJ (2005) Presynaptic homeostatic plasticity rescues long-term depression after chronic Delta 9-tetrahydrocannabinol exposure. J Neurosci 25 (50): 11619–11627. doi: 10.1523/jneurosci.2294–05.2005

[47] McQueeny T, Padula CB, Price J, Medina KL, Logan P, Tapert SF (2011) Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. Behav Brain Res 224 (1): 128–134. doi: 10.1016/j.bbr.2011.05.031

[48] Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF (2007) Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. JINS 13 (5): 807–820. doi: 10.1017/s1355617707071032

[49] Medina KL, McQueeny T, Nagel BJ, Hanson KL, Yang TT, Tapert SF (2009) Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. Addict Biol 14 (4): 457–468. doi: 10.1111/j.1369–1600.2009.00166.x

[50] Medina KL, Nagel BJ, Tapert SF (2010) Abnormal cerebellar morphometry in abstinent adolescent marijuana users. Psychiat Res 182 (2): 152–159. doi: 10.1016/j.pscychresns.2009.12.004

[51] Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE (2012) Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proc Natl Acad Sci USA 109 (40): E2657–2664. doi: 10.1073/pnas.1206820109

[52] Millan MJ, Agid Y, Brune M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, Connor R, Davis S, Deakin B, DeRubeis RJ, Dubois B, Geyer MA, Goodwin GM, Gorwood P, Jay TM, Joels M, Mansuy IM, Meyer-Lindenberg A, Murphy D, Rolls E, Saletu B, Spedding M, Sweeney J, Whittington M, Young LJ (2012) Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. Nat Rev Drug Discov 11 (2): 141–168. doi: 10.1038/nrd3628

[53] Mokrysz C, Landy R, Gage SH, Munafo MR, Roiser JP, Curran HV (2016) Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. J Psychopharmacol (Oxford, England) 30 (2): 159–168. doi: 10.1177/0269881115622241

[54] Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV (2010) Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. Br J

Psychiat 197 (4): 285–290. doi: 10.1192/bjp.bp.110.077503

[55] O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC, Ponto LB, Watkins GL, Hurtig RR, Hichwa RD (2002) Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. Neuropsychopharmacology 26 (6): 802–816. doi: 10.1016/s0893–133 × (01)00425–0

[56] O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, Schultz SK, Magnotta VA, Ponto LB, Watkins GL, Hichwa RD (2007) Effects of smoking marijuana on focal attention and brain blood flow. Human Psychopharmacol 22 (3): 135–148. doi: 10.1002/hup.832

[57] O'Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppel J, Magnotta VA, Ponto LB, Watkins GL, Hichwa RD, Andreasen NC (2003) Marijuana alters the human cerebellar clock. Neuroreport 14 (8): 1145–1151. doi: 10.1097/01.wnr.0000075420.59944.20

[58] OCEBM (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2 edn. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653,

[59] Padula CB, Schweinsburg AD, Tapert SF (2007) Spatial working memory performance and fMRI activation interaction in abstinent adolescent marijuana users. Psychol Addict Behav 21 (4): 478–487. doi: 10.1037/0893–164 × .21.4.478

[60] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und-missbrauch, vol 2006. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. Ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengrich

[61] Pope HG, Jr., Jacobs A, Mialet JP, Yurgelun-Todd D, Gruber S (1997) Evidence for a sex-specific residual effect of cannabis on visuospatial memory. Psychother Psychosomat 66 (4): 179–184

[62] Pope HG, Jr., Yurgelun-Todd D (1996) The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. JAMA 275 (7): 521–527

[63] Quickfall J, Crockford D (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. J Neuropsychiat Clin Neurosci 18 (3): 318–332. doi: 10.1176/jnp.2006.18.3.318

[64] Quinn HR, Matsumoto I, Callaghan PD, Long LE, Arnold JC, Gunasekaran N, Thompson MR, Dawson B, Mallet PE, Kashem MA, Matsuda-Matsumoto H, Iwazaki T, McGregor IS (2008) Adolescent rats find repeated Delta (9)-THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. Neuropsychopharmacology 33 (5): 1113–1126. doi: 10.1038/sj.npp.1301475

[65] Raber JC, Elzinga S, Kaplan C (2015) Understanding dabs: contamination concerns of cannabis concentrates and cannabinoid transfer during the act of dabbing. J Toxicol Sci 40 (6): 797–803. doi: 10.2131/jts.40.797

[66] Ranganathan M, Carbuto M, Braley G, Elander J, Perry E, Pittman B, Radhakrishnan R, Sewell RA, D'Souza DC (2012) Naltrexone does not attenuate the effects of intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol in healthy humans. Int J Neuropsychopharmacol 15 (9): 1251–1264. doi: 10.1017/s1461145711001830

[67] Renard J, Krebs MO, Jay TM, Le Pen G (2013) Long-term cognitive impairments induced by chronic cannabinoid exposure during adolescence in rats: a strain comparison. Psychopharmacology 225 (4): 781–790. doi: 10.1007/s00213–012–2865-z

[68] Rubino T, Realini N, Braida D, Guidi S, Capurro V, Vigano D, Guidali C, Pinter M, Sala M, Bartesaghi R, Parolaro D (2009) Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. Hippocampus 19 (8): 763–772. doi: 10.1002/hipo.20554

[69] Schneider M (2008) Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. Addict Biol 13 (2): 253–263. doi: 10.1111/j.1369–1600.2008.00110.x

[70] Schneider M (2013) Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior. Cell tissue Res 354 (1): 99–106. doi: 10.1007/s00441–013–1581–2

[71] Schneider M, Kasanetz F, Lynch DL, Friemel CM, Lassalle O, Hurst DP, Steindel F, Monory K, Schafer C, Miederer I, Leweke FM, Schreckenberger M, Lutz B, Reggio PH, Manzoni OJ, Spanagel R (2015) Enhanced Functional Activity of the Cannabinoid Type-1 Receptor Mediates Adolescent Behavior. J Neurosci 35 (41): 13975–13988. doi: 10.1523/jneurosci.1937–15.2015

[72] Schneider M, Levant B, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J, Müller CP (2016) Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. Neurosci Biobehav Rev doi: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.002

[73] Schoedel KA, Chen N, Hilliard A, White L, Stott C, Russo E, Wright S, Guy G, Romach MK, Sellers EM (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use. Human Psychopharmacol 26 (3): 224–236. doi: 10.1002/hup.1196

[74] Schoeler T, Kambeitz J, Behlke I, Murray R, Bhattacharyya S (2016) The effects of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: findings from a combined meta-analysis. Psychol Med 46 (1): 177–188. doi: 10.1017/s0033291715001646

[75] Schreiner AM, Dunn ME (2012) Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. Exp Clin

Psychopharmacol 20 (5): 420–429. doi: 10.1037/a0029117
[76] Sharma P, Murthy P, Bharath MM (2012) Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. Iran J Psychiat 7 (4): 149–156
[77] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[78] Solowij N, Battisti R (2008) The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. Curr Drug Abuse Rev 1 (1): 81–98
[79] Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PC, Pesa N, Lubman DI, Yucel M (2012) Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. Psychopharmacology 219 (2): 575–586. doi: 10.1007/s00213–011–2486-y
[80] Specht K, Willmes K, Shah NJ, Jäncke L (2003) Assessment of reliability in functional imaging studiesJ MRI 17 (4): 463–471
[81] Szutorisz H, Hurd YL (2016) Epigenetic Effects of Cannabis Exposure. Biol Psychiat 79 (7): 586–594. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.09.014
[82] Thames AD, Arbid N, Sayegh P (2014) Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. Addict Behav 39 (5): 994–999. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.01.019
[83] Verdejo-Garcia A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet J-L, Bolla KI (2007) The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. Drug Alcohol Depend 90 (1): 2–11. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.02.004
[84] Wechsler D (1944) The measurement of adult intelligence. Department of Psychology Princeton University Princeton, New Jersey. Williams and Wilkins, Baltimore
[85] Weinstein A, Brickner O, Lerman H, Greemland M, Bloch M, Lester H, Chisin R, Mechoulam R, Bar-Hamburger R, Freedman N, Even-Sapir E (2008) Brain imaging study of the acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana. Psychopharmacology 196 (1): 119–131. doi: 10.1007/s00213–007–0940–7
[86] Wong A, Montebello ME, Norberg MM, Rooney K, Lintzeris N, Bruno R, Booth J, Arnold JC, McGregor IS (2013) Exercise increases plasma THC concentrations in regular cannabis users. Drug Alcohol Depend 133 (2): 763–767. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.031
[87] Wotjak CT (2005) Role of endogenous cannabinoids in cognition and emotionality. Mini Rev Med Chem 5 (7): 659–670
[88] Wrege J, Schmidt A, Walter A, Smieskova R, Bendfeldt K, Radue EW, Lang UE, Borgwardt S (2014) Effects of cannabis on impulsivity: a systematic review of neuroimaging findings. Curr Pharmaceut Design 20 (13): 2126–2137
[89] Zanettini C, Panlilio LV, Alicki M, Goldberg SR, Haller J, Yasar S (2011) Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. Front Behav Neurosci 5: 57. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00057

3.9.2 Internetadresse zu ▸ Abschn. 3.1

[90] https://www.phenxtoolkit.org/index.php

3.9.3 Literatur zu ▸ Abschn. 3.2

[91] Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, Robinson G, Beasley R (2007) Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. Thorax 62 (12): 1058–1063
[92] Andreasson S, Allebeck P (1990) Cannabis and mortality among young men: a longitudinal study of Swedish conscripts. Scand J Soc Med 18 (1): 9–15
[93] Bab I, Ofek O, Tam J, Rehnelt J, Zimmer A (2008) Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism. J Neuroendocrinol 20 (Suppl 1): 69–74
[94] Bailey J, Cunny H, Paule M, Slikker WJ (1987) Fetal disposition of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) during late pregnancy in the rhesus monkey. Toxicol Appl Pharmacol 90 (2): 315–321
[95] Barber P, Pridmore H, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs D, Carter KN, Anderson N (2013) Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. Stroke 44 (8): 2327–2329
[96] Beaconsfield P, Ginsburg J, Rainsbury R (1972) Marijuana smoking. Cardiovascular effects in man and possible mechanisms. N Engl J Med 287 (5): 209–212
[97] Beautrais A, Joyce P, RT M (1999) Cannabis abuse and serious suicide attempts. Addiction 94 (8): 1155–1164
[98] Birnbaum B, Pinzone J (2008) Sickle cell trait and priapism: a case report and review of the literature. Cases J 30 (1): 429
[99] Biro T, Toth B, Hasko G, Paus R, Pacher P (2009) The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and theapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci 30 (8): 411–420
[100] Calabria B, Degenhardt L,,, Hall W, Lynskey M (2010) Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. Drug Alcohol Rev 29 (3): 318–330

[101] Callaghan R, Allebeck P, Sidorchuk A (2013) Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. Cancer Causes Control 24 (10): 1811–1820

[102] Cappelli F, Lazzeri C, Gensini GF, Valente S (2008) Cannabis: a trigger for acute myocardial infarction? A case report. J Cardiovasc Med 9 (7): 725–728

[103] Chacko J, Heiner J, Siu W, Macy M, MK T (2006) Association between marijuana use and transitional cell carcinoma. Urology 67 (1): 100–104

[104] Charles R, Holt S, Kirkham N (1979) Myocardial infarction and marijuana. Clin Toxicol 14 (4): 433–438

[105] Craft RM, Marusich JA, Wiley JL (2013) Sex differences in cannabinoid pharmacology: a reflection of differences in the endocannabinoid system? Life Sci 92 (8–9): 476–481. doi: 10.1016/j.lfs.2012.06.009

[106] Daling J, Doody D, Sun X, Trabert BL, Weiss N, Chen S, Biggs M, Starr J, Dey S, Schwartz S (2009) Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. Cancer 115 (6): 1215–1223

[107] Day N, Goldschmidt L, CA T (2006) Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. Addiction 101 (9): 1313–1322

[108] Day N, Leech S, Goldschmidt L (2011) The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviours are mediated by measures of neuocognitive functioning. Neurotoxicol Teratol 33 (1): 129–136

[109] de Carvalho M, Dourado M, Fernandes I, Araujo C, Mesquita A, Ramos-Jorge M (2015) Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. Arch Oral Biol 60 (12): 1750–1755

[110] Duchene C, Olindo S, Chausson N, Jeannin S, Cohen-Tenoudji P, Smadja D (2010) Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. Rev Neurol (Paris) 166 (4): 438–442

[111] ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC (2016) Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. Biol Psychiat 79 (7): 613–619. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.01.004

[112] Esfandyari T, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister A (2007) Effects of a cannabinoid receptor agonist on colonic motor and sensory functions in humans: a randomized, placebo-controlled study. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293 (1): G137–145

[113] Esse K, Fossati-Bellani M, traylor A, Martin-Schild S (2011) Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. Brain Behav 1 (1): 44–54

[114] Feng B, Khyatti M, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, Bedadra W, Abdoun M, Mesli S, Bakkali H, Jalbout M, Hamdi-Cherif M, Boualga K, Bouaouina N, Chouchane L, Benider A, Ben-Ayed F, Goldgar D, Corbex M (2009) Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. Br J Cancer 101 (7): 1207–1212

[115] Fergusson D, Horwood L, Swain-Campbell N (2002) Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. Addiction 97 (9): 1123–1135

[116] Forrester M, Merz R (2007) Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986–2002. J Toxicol Environ Health A 70 (1): 7–18

[117] Fredericks A, Benowitz N, Savanapridi C (1981) The cardiovascular and autonomic effect of repeated administration of delta-9-tetrahydrocannabinol to rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 216 (2): 247–253

[118] Fried P, Watkinson B (2001) Differential effects on faces of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana. Neurotoxicol Teratol 23 (5): 421–430

[119] Fried P, Watkinson B, Gray R (2003) Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-years-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol 25 (4): 427–436

[120] Gillison M, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R (2008) Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 100 (6): 407–420

[121] Goyal H, Awad H, Ghali J (2017) Role of cannabis in cardiovascular disorder. J Thorac Dis 9 (7): 2079–2092

[122] Greenland S, Richwald G, Honda G (1983) The effects of marijuana use during pregnancy. A study in a low risk home-delivery population. Drug Alcohol Depend 11 (3–4): 359–366

[123] Greenland S, Staisch K, Brown N, Gross S (1982) Effects of marijuana on human pregnancy, labor, and delivery. Neurobeh Toxicol Teratol 4 (4): 447–450

[124] Grotenhermen F (2010) Cannabis-associated arteritis. Vasa 39 (1): 43–53

[125] Gunn J, Rosales C, Center K, Nunez A, Gibson S, Christ C, Ehiri J (2016) Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Br Med J Open 6 (4): e009986

[126] Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D (2015) Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 15 (897)

[127] Hackam D (2015) Cannabis and stroke: systematic appraisal of case reports. Stroke 46 (3): 852–856

[128] Hart S, Fischer OM, Ullrich A (2004) Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor cecrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17) -mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. Cancer 64 (6): 1943–1950

[129] Hartung B, Kauferstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T (2014) Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. Forensic Sci Int 237: e11–13
[130] Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin D, Zhang Z, Cozen W, Mack T, Greenland S (2006) Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: resulsts of a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers 15 (10): 1829–1834
[131] Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, UW P (2015) Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. Dtsch Ärztebl Int 112 (16): 271–278
[132] Hu SS, Mackie K (2015) Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. Handb Exp Pharmacol 231: 59–93. doi: 10.1007/978–3–319–20825–1_3
[133] Huang Y, Zhang Z, Tashkin D, Feng B, Straif K, Hashibe M (2015) An epidemiological review of marijuana and cancer: an update. Cancer Epidemiol Biomarkers 24 (1): 15–31
[134] Irner T (2012) Substance exposure in utero and developmental consequences in adolescence. Child Neuropsychol 18 (6): 521–549
[135] Jones R (2002) Cardiovascular system effects of marijuana. J Clin Pharmacol 42 (11 Suppl): 58S-63S
[136] Kanakis C, Jr,, Pouget J, Rosen K (1976) The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (cannabis) on cardiac performance with and without beta blockade. Circulation 53 (4): 703–707
[137] Korantzopoulos P, Liu T, Papaioannides D, Li G, Goudevenos J (2008) Atrial fibrillation and marijuana smoking. Int J Clin Pract 62 (2): 308–313
[138] Kotsalou I, Beorgoulias P, Karydas I, Fourlis S, Sioka C, Zouboulidis A, Demakopoulos N (2007) A rare case of myocardial infarction and ischemia in a cannabis-addicted patient. Clin Nucl Med 32 (2): 130–131
[139] Kreuter M, Nowak D, Ruther T, Hoch E, Thomasius R, Vogelberg C, Brockstedt M, Hellmann A, Gohlke H, Jany B, Loddenkemper R (2016) Cannabis-Position Paper of the German Respiratory Society (DGP). Pneumologie 70 (2): 87–97
[140] Kung H, Pearson J, Liu X (2003) Risk factors for male and female suicide decedents ages 15–64 in the United States. Results from the 1993 National Mortality Followback Survey. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 38 (8): 419–426
[141] Lacson J, Carroll J, Tuazon E, Castelao E, Bernstein L, Cortessis V (2012) Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. Cancer 118 (21): 5374–5383
[142] Lambrecht G, Malbrain M, Coremans P, Verbist L, Verhaegen H (1995) Acute renal infarction and heavy marijuana smoking. Nephron 70 (4): 494–496
[143] Landfield P, Cadwallader L, Vinsant S (1988) Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure. Brain Res 443 (1–2): 47–62
[144] Lee M, Hancox R (2011) Effects of smoking cannabis on lung functions. Expert Rev Respir Med 5 (4): 537–546
[145] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[146] Liang C, McClean M, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson H, Kelsey K (2009) A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Prevent Res (Phila) 2 (8): 759–768
[147] Lorenzetti V, Lubman D, Whittle S, Solowij N, Yucel M (2010) Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? Substance Use Misuse 45 (11): 1787–1808
[148] Lorenzetti V, Solowij N, Yucel M (2016) The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. Biol Psychiat 79 (7): e17–31. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.013
[149] Lu H-C, Mackie K (2016) An introduction to the endogenous cannabinoid system. Biol Psychiat 79 (7): 516–525
[150] Maccarrone M, Bab I, Biro T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A (2015) Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. Trends Pharmacol Sci 36 (5): 277–296. doi: 10.1016/j.tips.2015.02.008
[151] Maccarrone M, Guzman M, Mackie K, Doherty P, Harkany T (2014) Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. Nat Rev Neurosci 15 (12): 786–801. doi: 10.1038/nrn3846
[152] Marks M, Chaturvedi A, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz S, Smith E, Wyss A, Brennan P, Olshan A, Wei Q, Sturgis E, Zhang Z-F, Morgenstern H, Muscat J, Lazarus P, McClean M, Chen C, Vaughan T, Wunsch-Filho V, Curado M, Koifman S, Mathos E, Menez A, Daudt A, Fernandez L, Posner M, Boffetta P, Lee Y, Hashibe M, D'Souza G (2014) Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 23 (1): 160–171
[153] Martinez-Martinez E, Martin-Ruiz A, Martin P, Calvo V, Provencio M, Garcia J (2016) CB2 cannabinoid receptor activation promotes colon cancer progression via AKT/GSK3beta signaling pathway. Oncotarget 7 (42): 68781–68791

[154] McQueeny T, Padula C, Price J, Medinak K, Logan P, Tapert S (2011) Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. Behav Brain Res 224 (1): 128–134

[155] Mehra R, Moore B, Crothers K, Tetrault J, Fiellin D (2006) The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. Arch Intern Med 166 (13): 1359–1367

[156] Montisci M, Thiene G, Ferrara S, Basso C (2008) Cannabis and cocaine: a lethal cocktail triggering coronary sudden death. Cardiovasc Pathol 17 (5): 344–346

[157] Moretti S, Franchi S, Castelli M, Amodeo G, Somaini L, Panerai A, Scacerdote P (2015) Exposure of Adolescent Mice to Delta-9-Tetrahydrocannabinol Induces Long-Lasting Modulation of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Hypothalamus and Hippycampus Similar to that Observed for Peripheral Macrophages. J Neuroimmune Pharmacol 10 (2): 371–379

[158] Mukamal K, Maclure M, Muller J, Mittleman M (2008) An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myodardial infarction. Am Heart J 155 (3): 465–470

[159] O'Sullivan S, Tarling E, Bennett A, Kendall D, Randall M (2005) Novel time-dependent vascular actions of Delta9-tetrahydrocannabino mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Biochem Biophys Res Commun 337 (3): 824–831

[160] OCEBM (2011) Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

[161] Perez-Lopez F, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor H (2010) Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. Reprod Sci 17 (6): 511–531

[162] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und-missbrauch, vol 2006. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. Ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich

[163] Pisanti S, Picardi P, D"Alessandro A, Laezza C, Bifulco M (2013) The endocannabinoid signaling system in cancer. Trends Pharmacol Sci 34 (5): 273–282

[164] Plange N, Arend K, Kaup M, Doehmen B, Adams H, Hendricks S, Cordes A, Huth J, Sponsel W, Remky A (2007) Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. Am J Ophthalmol 143 (1): 173–174

[165] Reece A (2009) Chronic toxicology of cannabis. Clin Toxicol (Philadelphia, Pa) 47 (6): 517–524

[166] Rocchetti M, Crescini A, Borgwardt S, Caverzasi E, Politi P, Atakan Z, Fusar-Poli P (2013) Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. Psachiat Clin Neurosci 67 (7): 483–492

[167] Scallet A, Uemura E, Andrews A, Ali S, McMillan D, Paule M, Brown RM, Slikker W, Jr., (1987) Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Brain Res 436 (1): 193–198

[168] Schneider M (2008) Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. Addict Biol 13 (2): 253–263

[169] Schneider M, Kasanetz F, Lynch D, Friemel C, Hurst D, Steindel F, Monory K, Schafer C, Miederer I, Leweke F, Schreckenberger M, Lutz B, Reggio P, Manzoni OJ, Spanagel R (2015) Enhanced Functional Activity of the Cannabinoid Type-1 Receptor Mediates Adolescent Behavior. J Neurosci 35 (41): 13975–13988

[170] Sidney S (2002) Cardiovascular consequences of marijuana use. J Clin Pharmacol 42 (11 Suppl): 64S-70S

[171] Sidney S, Beck J, Tekawa I, Quesenberry C, Friedman G (1997a) Marijuana use and mortality. Am J Public Health 87 (4): 585–590

[172] Sidney S, Quesenberry C, Friedman G, Tekawa I (1997b) Marijuana use and cancer incidence (California, United States). Cancer Causes Control 8 (5): 722–728

[173] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom

[174] Sridhar K, Raub W, Metsch L, Surrat HL, Inciardi J, Duncan R, Anwyl R, McCoy C (1994) Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. J Psychoact Drugs 26 (3): 285–288

[175] Stanley C, Hind W, Tufarelli C, O'Sullivan S (2016) The endocannabinoid anandamide causes endothelium-dependent vasorelaxation in human mesenteric arteries. Pharmacol Res 113 (Pt A): 356–363

[176] Sterne J, Ducastaing C (1960) Arteritis caused by Cannabis indica. Arch Mal Coeur Vaiss Feb (53): 143–147

[177] Storr M, Devlin S, Kaplan G, Panaccione R, Andrews C (2014) Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases 20 (3): 472–480

[178] Swift W, Wong A, Arnold J, MdGregor I (2013) Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. PloS one 8 (7): e70052. doi: 10.1371/journal.pone.0070052. Print 2013

[179] Tan C, Hatam N, Treasure T (2006) Bullous disease of the lung and cannabis smoking: insufficient evidence for a causative link. J R Soc Med 99 (2): 77–80

[180] Tashkin D, Shapiro B, Frank I (1976) Acute effects of marihuana on airway dynamics in spontaneous and experimentally produced bronchial asthma. In:

McBraude, Szara S (eds) The pharmacology of Marihuana. Raven Press, New York
[181] Taylor F, 3rd (1988) Marijuana as a potential respiratory tract carcinogen: a retrospective analysis of a community hospital population. South Med J 81 (10): 1213–1216
[182] Tetrault J, Crothers K, Moore B, Mehra R, Concato J, Fiellin D (2007) Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. Arch Intern Med 167 (3): 221–228
[183] Ting J (2007) Reversible cardiomyopathy associated with acute inhaled marijuana use in a young adult. Clin Toxicol (Philadelphia, Pa) 45 (4): 432–434
[184] Trabert B, Sigurdson A, Sweeney A, Strom S, McGlynn K (2011) Marijuana use and testicular germ cell tumors. Cancer 117 (4): 848–853
[185] van Gelder M, Reefhuis J, Caton A, Werler M, Druschel C, Roeleveld N (2009) Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations. Epidemiology 20 (1): 60–66
[186] van Skike C, Maggio S, Reynolds A, Casey E, Bardo M, Dwoskin L, Prendergast M, Nixon K (2016) Critical needs in drug discovery for cessation of alcohol and nicotine polysubstance abuse. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 65: 269–287
[187] Vassalle C, Simoncini T, Chedraui P, Perez-Lopez F (2012) Why sex matters: the biological mechanisms of cardiovascular disease. Gynecol Endocrinol 28 (9): 746–751
[188] Weinsheimer R, Yanchar N (2008) Impact of maternal substance abuse and smoking on children with gastroschisis. J Pediatr Surg 43 (5): 879–883
[189] Westover A, McBride S, Haley R (2007) Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. Arch Gen Psychiat 64 (4): 495–502
[190] Wilcox H, Anthony J (2004) The development of suicide ideation and attempts: an epidemiologic study of first graders followed into young adulthood. Drug Alcohol Depend Dec 7 (76 Suppl): S53–67
[191] Williams J, Ross L (2007) Consequence of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. Eur Child Adolesc Psychiat 16 (4): 243–253
[192] Zhang L, Morgenstern H, Greenland S, Chang S, Lazarus P, Teare M, Woll P, Orlow I, Cox B, Brhane Y, Liu G, Hung R (2015) Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. Int J Cancer 36 (4): 894–903
[193] Zhang Z, Morgenstern H, Spitz M, Tashkin D, Yu G, Marshall J, Hsu T, Schantz S (1999) Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Epidemiol Biomarkers 8 (12): 1071–1078

3.9.4 Literatur zu ▸ Abschn. 3.3

[194] Aloise-Young PA, Chavez EL (2002) Not all school dropouts are the same: Ethnic differences in the relation between reason for leaving school and adolescent substance use. Psychol Schools 39 (5): 539–547
[195] Amsterdam Jv, Nutt D, Phillips L, Brink Wvd (2015) European rating of drug harms. J Psychopharmacol 29 (6): 655–660. doi: 10.1177/0269881115581980
[196] Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet 2: 1483
[197] Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. Br Med J 325 (7374): 1212–1213
[198] Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA (2000) Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. Arch Gen Psychiat 57 (10): 979–986
[199] Beauvais F, Chavez EL, Oetting ER, Deffenbacher JL, Cornell GR (1996) Drug use, violence, and victimization among White American, Mexican American, and American Indian dropouts, students with academic problems, and students in good academic standing. J Counsel Psychol 43 (3): 292
[200] Bray JW, Zarkin GA, Ringwalt C, Qi J (2000) The relationship between marijuana initiation and dropping out of high school. Health Econom 9 (1): 9–18
[201] Brook JS, Balka EB, Whiteman M (1999a) The risks for late adolescence of early adolescent marijuana use. Am J Public Health 89 (10): 1549–1554
[202] Brook JS, Cohen P, Brook DW (1998) Longitudinal study of co-occurring psychiatric disorders and substance use. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 37 (3): 322–330. doi: 10.1097/00004583–199803000–00018
[203] Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Koppel J, Brook DW (2011) Psychosocial factors related to cannabis use disorders. Subst Abuse 32 (4): 242–251
[204] Brook JS, Richter L, Whiteman M, Cohen P (1999b) Consequences of adolescent marijuana use: incompatibility with the assumption of adult roles. Genet Social Gen Psychol Monogr 125 (2): 193–207
[205] Brook JS, Whiteman M, Finch SJ, Cohen P (1996) Young adult drug use and delinquency: childhood antecedents and adolescent mediators. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 35 (12): 1584–1592. doi: 10.1097/00004583–199612000–00009
[206] Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Schootman M, Cottler LB, Bierut LJ (2011) Number of sexual partners and associations with initiation and intensity of substance use. AIDS Behav 15 (4): 869–874
[207] Coffey C, Patton GC (2016) Cannabis Use in Adolescence and Young Adulthood: A Review of Findings from the Victorian Adolescent Health

Cohort Study. Can J Psychiat 61 (6): 318–327. doi: 10.1177/0706743716645289
[208] de Oliveira AM, Buchain PC, Vizzotto ADB, Elkis H, Cordeiro Q (2013) Psychosocial Impact. In: Gellman MD, Turner JR (eds) Encyclopedia of Behavioral Medicine. Springer New York, pp 1583–1584. doi: 10.1007/978–1–4419–1005–9_919
[209] Dornbusch SM, Lin IC, Munroe PT, Bianchi AJ (1999) Adolescent polydrug use and violence in the United States. International journal of adolescent medicine and health 11 (3–4): 197–220. doi: 10.1515/ijamh.1999.11.3–4.197
[210] Edelman NL, de Visser RO, Mercer CH, McCabe L, Cassell JA (2015) Targeting sexual health services in primary care: A systematic review of the psychosocial correlates of adverse sexual health outcomes reported in probability surveys of women of reproductive age. Prevent Med 81: 345–356. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.09.019
[211] Eggert LL, Herting JR (1993) Drug involvement among potential dropouts and „typical" youth. J Drug Educn 23 (1): 31–55
[212] Ellickson P, Bui K, Bell R, McGuigan KA (1998) Does early drug use increase the risk of dropping out of high school? J Drug Issue 28 (2): 357–380
[213] Ellickson PL, McGuigan KA (2000) Early predictors of adolescent violence. Am J Public Health 90 (4): 566–572
[214] Ensminger ME, Lamkin RP, Jacobson N (1996) School leaving: a longitudinal perspective including neighborhood effects. Child Dev 67 (5): 2400–2416
[215] Fergusson DM, Boden JM (2008) Cannabis use and later life outcomes. Addiction 103 (6): 969–976; discussion 977–968. doi: 10.1111/j.1360–0443.2008.02221.x
[216] Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ (2015) Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. Social p§sychiat Psychiat Epidemiol 50 (9): 1317–1326
[217] Fergusson DM, Horwood LJ (1997) Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. Addiction 92 (3): 279–296
[218] Fergusson DM, Horwood LJ (2000) Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use? Addiction 95 (4): 505–520
[219] Fergusson DM, Horwood LJ (2001) The Christchurch Health and Development Study: review of findings on child and adolescent mental health. Aust NZ J Psychiat 35 (3): 287–296
[220] Fergusson DM, Horwood LJ, Beautrais AL (2003a) Cannabis and educational achievement. Addiction 98 (12): 1681–1692
[221] Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N (2002) Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. Addiction 97 (9): 1123–1135
[222] Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR (2003b) Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. Psychol Med 33 (1): 15–21
[223] Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ (1996) The short-term consequences of early onset cannabis use. J Abnorm Child Psychol 24 (4): 499–512
[224] Flisher AJ, Chalton DO (1995) High-school dropouts in a working-class South African community: selected characteristics and risk-taking behaviour. J Adolesc 18 (1): 105
[225] Friedman AS, Glassman K, Terras BA (2001) Violent behavior as related to use of marijuana and other drugs. J Addict Dis 20 (1): 49–72. doi: 10.1300/J069v20n01_06
[226] Friedman AS, Kramer S, Kreisher C, Granick S (1996) The relationships of substance abuse to illegal and violent behavior, in a community sample of young adult African American men and women (gender differences). J Subst Abuse 8: 379–402
[227] Gfroerer JC, Greenblatt JC, Wright DA (1997) Substance use in the US college-age population: differences according to educational status and living arrangement. Am J Public Health 87 (1): 62–65
[228] Green KM, Ensminger ME (2006) Adult social behavioral effects of heavy adolescent marijuana use among African Americans. Dev Psychol 42 (6): 1168–1178. doi: 10.1037/0012–1649.42.6.1168
[229] Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, Najman JM, Coffey C, Patton GC, Silins E, Hutchinson DM (2010) Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. Drug Alcohol Depend 110 (3): 247–253. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.03.008
[230] International Narcotics Control Board (2013) Comments on the reported statistics on psychotropic substance for 2012. Vienna
[231] Kaestner R (1994) New Estimates of the Effect of Marijuana and Cocaine Use on Wages. Indust Labor Relat Rev 47 (3): 454–470. doi: 10.2307/2524977
[232] Kandel D (1975) Stages in adolescent involvement in drug use. Science 190 (4217): 912–914
[233] Kandel D, Chen K, Gill A (1995) The Impact of Drug Use on Earnings: A Life-Span Perspective. Social Forces 74 (1): 243–270. doi: 10.2307/2580631
[234] Kandel DB, Yamaguchi K, Chen K (1992) Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory. J Stud Alcohol 53 (5): 447–457
[235] Kogan SM, Luo Z, Brody GH, Murry VM (2005) The influence of high school dropout on substance use among African American youth. J Ethnic Substance Abuse 4 (1): 35–51
[236] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from

qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[237] Lynskey MT, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Patton G (2003) A longitudinal study of the effects of adolescent cannabis use on high school completion. Addiction 98 (5): 685–692
[238] Macleod J, Copello A, Crome I, Smith GD, Egger M, Hickman M, Judd A, Oakes R, Oppenkowski T, Stokes-Lampard H (2005) The psychosocial consequences of drug misuse: A systematic review of longitudinal studies. Drugs Educ Prevent Policy 12 (Suppl1): 85–89
[239] Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, Oppenkowski T, Stokes-Lampard H, Smith GD (2004) Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: A systematic review of longitudinal, general population studies. Lancet 363 (9421): 1579–1588. doi: 10.1016/S0140–6736 (04)16200–4
[240] McGee R, Williams S, Poulton R, Moffitt T (2000) A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. Addiction 95 (4): 491–503
[241] Najman JM, Bor W, O'Callaghan M, Williams GM, Aird R, Shuttlewood G (2005) Cohort profile: the Mater-University of Queensland study of pregnancy (MUSP). Int J Epidemiol 34 (5): 992–997
[242] National Academies of Sciences E, and Medicine. (2017) The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press., Washington, DC. doi: 10.17226/24625.
[243] Newcomb MD, Bentler PM (1988) Consequences of adolescent drug use: Impact on the lives of young adults. Sage Publications, Thousand Oaks, Cal
[244] Newcomb MD, Maddahian E, Skager R, Bentler PM (1987) Substance abuse and psychosocial risk factors among teenagers: Associations with sex, age, ethnicity, and type of school. Am J Drug Alcohol Abuse 13 (4): 413–433
[245] OCEBM (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2 edn. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653,
[246] Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. Br Med J 325 (7374): 1195–1198
[247] Patton GC, Harris R, Carlin JB, Hibbert ME, Coffey C, Schwartz M, Bowes G (1997) Adolescent suicidal behaviours: a population-based study of risk. Psychol Med 27 (3): 715–724
[248] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und-missbrauch, vol 2006. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. Ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[249] Roebuck MC, French MT, Dennis ML (2004) Adolescent marijuana use and school attendance. Econom Educ Rev 23 (2): 133–141
[250] Scheier LM, Botvin GJ (1995) Effects of early adolescent drug use on cognitive efficacy in early-late adolescence: a developmental structural model. J Subst Abuse 7 (4): 379–404
[251] Schlossarek S, Kempkensteffen J, Reimer J, Verthein U (2016) Psychosocial Determinants of Cannabis Dependence: A Systematic Review of the Literature. Eur Addict Res 22 (3): 131–144
[252] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50 Methodology checklist. Edinburgh, United Kingdom
[253] Stenbacka M, Allebeck P, Brandt L, Romelsjo A (1992) Intravenous drug abuse in young men: risk factors assessed in a longitudinal perspective. Scand J Soc Med 20 (2): 94–101
[254] Swift W, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Patton GC (2008) Adolescent cannabis users at 24 years: trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. Addiction 103 (8): 1361–1370
[255] Townsend L, Flisher AJ, King G (2007) A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use. Clin Child Family Psychol Rev 10 (4): 295–372. doi: 10.1007/s10567–007–0023–7
[256] Van den Bree MB, Pickworth WB (2005) Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers. Arch Gen Psychiat 62 (3): 311–319
[257] White HR, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Farrington DP (1999) Developmental associations between substance use and violence. Dev Pychopathol 11 (4): 785–803
[258] Windle M (1997) Mate similarity, heavy substance use and family history of problem drinking among young adult women. J Stud Alcohol 58 (6): 573–580
[259] Zimmerman MA, Maton KI (1992) Life-style and substance use among male African American urban adolescents: A cluster analytic approach. Am J Community Psychol 20 (1): 121–138

3.9.5 Literatur zu ▸ Abschn. 3.4

[260] Anderson BM, Rizzo M, Block RI, Pearlson GD, O'Leary DS (2010) Sex differences in the effects of marijuana on simulated driving performance. J Psychoact Drugs 42 (1): 19–30. doi: 10.1080/02791072.2010.10399782
[261] Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL (2012) Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and

meta-analysis. Br Med J 344: e536. doi: 10.1136/bmj.e536

[262] Asbridge M, Poulin C, Donato A (2005) Motor vehicle collision risk and driving under the influence of cannabis: evidence from adolescents in Atlantic Canada. Accid Anal Prevent 37 (6): 1025–1034. doi: 10.1016/j.aap.2005.05.006

[263] Baldock M (2007) Review of the literature on cannabis and crash risk. Centre for Automotive Safety Research, University of Adelade, Australia

[264] Blows S, Ivers RQ, Connor J, Ameratunga S, Woodward M, Norton R (2005) Marijuana use and car crash injury. Addiction 100 (5): 605–611. doi: 10.1111/j.1360–0443.2005.01100.x

[265] Brault M, Dussault, C, Bouchard, J, Lemire, AM (2004) The contribution of alcohol and other drugs among fatally injured drivers in Quebec: final results. Paper presented at the 17th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety Glasgow, United Kingdom, August 8–13, 2004

[266] Chait LD, Perry JL (1994) Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance. Psychopharmacology 115 (3): 340–349

[267] Drummer O (1995) A review of the contribution of drugs in drivers to road accidents. Government Printer, Melbourne

[268] Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn J, Robertson MD, Swann P (2004) The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. Accid Anal Prevent 36 (2): 239–248

[269] Elvik R (2013) Risk of road accident associated with the use of drugs: A systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. Accident Anal Prevent 60: 254–267. doi: 10.1016/j.aap.2012.06.017

[270] EMCDDA (2014) Drug use, impaired driving and traffic accidents. Insights, 2nd edn. Lisbon

[271] Fergusson DM, Horwood LJ (2001) Cannabis use and traffic accidents in a birth cohort of young adults. Accid Anal Prevent 33 (6): 703–711

[272] Girotto E, Mesas AE, de Andrade SM, Birolim MM (2014) Psychoactive substance use by truck drivers: a systematic review. Occupat Environ Med 71 (1): 71–76. doi: 10.1136/oemed-2013–101452

[273] Hartman RL, Huestis MA (2013) Cannabis effects on driving skills. Clin Chem 59 (3): 478–492. doi: 10.1373/clinchem.2012.194381

[274] Lamers CT, Ramaekers JG (2001) Visual search and urban driving under the influence of marijuana and alcohol. Human Psychopharmacol 16 (5): 393–401. doi: 10.1002/hup.307

[275] Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB, Group SAM (2005) Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. Br Med J 331 (7529): 1371. doi: 10.1136/bmj.38648.617986.1F

[276] Lenne MG, Dietze PM, Triggs TJ, Walmsley S, Murphy B, Redman JR (2010) The effects of cannabis and alcohol on simulated arterial driving: Influences of driving experience and task demand. Accid Anal Prevent 42 (3): 859–866. doi: 10.1016/j.aap.2009.04.021

[277] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895

[278] Li M-C, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G (2012) Marijuana use and motor vehicle crashes. Epidemiol Rev 34 (1): 65–72

[279] Liguori A, Gatto CP, Jarrett DB (2002) Separate and combined effects of marijuana and alcohol on mood, equilibrium and simulated driving. Psychopharmacology 163 (3–4): 399–405. doi: 10.1007/s00213–002–1124–0

[280] Liguori A, Gatto CP, Robinson JH (1998) Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. Behav Pharmacol 9 (7): 599–609

[281] Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA (2000) The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. Accident Anal Prevent 32 (5): 623–632

[282] McCabe SE, Cranford JA, Morales M, Young A (2006) Simultaneous and concurrent polydrug use of alcohol and prescription drugs: prevalence, correlates, and consequences. J Stud Alcohol 67 (4): 529–537

[283] McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H (2003) Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. Neuropsychopharmacology 28 (7): 1356–1365. doi: 10.1038/sj.npp.1300176

[284] Menetrey A, Augsburger M, Favrat B, Pin MA, Rothuizen LE, Appenzeller M, Buclin T, Mangin P, Giroud C (2005) Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg Delta9-THC. J Anal Toxicol 29 (5): 327–338

[285] Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, Vincent F, Kaddour A, Goulle JP, Nouveau J, Moulsma M, Tilhet-Coartet S, Pourrat O (2003) Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers

and 900 control subjects: results of a French collaborative study. Forensic Sci Int 133 (1–2): 79–85

[286] Musshoff F, Madea B (2006) Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. Ther Drug Monitoring 28 (2): 155–163. doi: 10.1097/01.ftd.0000197091.07807.22

[287] OCEBM (2011) Levels of Evidence Working Group, The Oxford Levels of Evidence 2. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

[288] Papafotiou K, Carter JD, Stough C (2005) The relationship between performance on the standardised field sobriety tests, driving performance and the level of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) in blood. Forensic Sci Int 155 (2–3): 172–178. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.11.009

[289] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und-missbrauch: eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen; ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publ., Lengerich

[290] Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (2011) The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp]

[291] Rafaelsen OJ, Bech P, Christiansen J, Christrup H, Nyboe J, Rafaelsen L (1973a) Cannabis and alcohol: effects on stimulated car driving. Science 179 (4076): 920–923

[292] Rafaelsen OJ, Bech P, Rafaelsen L (1973b) Simulated car driving influenced by cannabis and alcohol. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 6 (2): 71–83. doi: 10.1055/s-0028–1094370

[293] Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR (2006) High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. Neuropsychopharmacology 31 (10): 2296–2303. doi: 10.1038/sj.npp.1301068

[294] Ramaekers JG, Robbe HW, O'Hanlon JF (2000) Marijuana, alcohol and actual driving performance. Human Psychopharmacol 15 (7): 551–558. doi: 10.1002/1099–1077 (200010)15: 7<551: AID-HUP236>3.0.CO;2-P

[295] Robbe H (1998) Marijuana"s impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol. Human Psychopharmacol Clin Exp 13 (S2): S70-S78

[296] Robbe H, O'Hanlon, JF (1999) Marijuana, alcohol and actual driving performance. Washington, DC

[297] Ronen A, Chassidim HS, Gershon P, Parmet Y, Rabinovich A, Bar-Hamburger R, Cassuto Y, Shinar D (2010) The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. Accid Anal Prevent 42 (6): 1855–1865. doi: 10.1016/j.aap.2010.05.006

[298] Ronen A, Gershon P, Drobiner H, Rabinovich A, Bar-Hamburger R, Mechoulam R, Cassuto Y, Shinar D (2008) Effects of THC on driving performance, physiological state and subjective feelings relative to alcohol. Accid Anal Prevent 40 (3): 926–934. doi: 10.1016/j.aap.2007.10.011

[299] Senna MC, Augsburger M, Aebi B, Briellmann TA, Donze N, Dubugnon JL, Iten PX, Staub C, Sturm W, Sutter K (2010) First nationwide study on driving under the influence of drugs in Switzerland. Forensic Sci Int 198 (1–3): 11–16. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.02.014

[300] Smiley A (1999) Marijuana: on-road and driving simulator studies. In: Kalant H CW, Hall W, Smart RG (ed) The health effects of cannabis. Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, pp 173–191

[301] Terhune K, Ippolito C, Hendricks D, Michalovic J, Bogema S, Santinga P, Blomberg R, Preusser D (1992) The incidence and role of drugs in fatally injured drivers. Final report. [https://catalog.hathitrust.org/Record/005516221]

[302] Walsh JM, Flegel R, Atkins R, Cangianelli LA, Cooper C, Welsh C, Kerns TJ (2005) Drug and alcohol use among drivers admitted to a Level-1 trauma center. Accid Anal Prevent 37 (5): 894–901. doi: 10.1016/j.aap.2005.04.013

[303] Walsh JM, Flegel R, Cangianelli LA, Atkins R, Soderstrom CA, Kerns TJ (2004) Epidemiology of alcohol and other drug use among motor vehicle crash victims admitted to a trauma center. Traffic Inj Prevent 5 (3): 254–260. doi: 10.1080/15389580490465319

[304] Woratanarat P, Ingsathit A, Suriyawongpaisal P, Rattanasiri S, Chatchaipun P, Wattayakorn K, Anukarahanonta T (2009) Alcohol, illicit and non-illicit psychoactive drug use and road traffic injury in Thailand: a case-control study. Accid Anal Prevent 41 (3): 651–657. doi: 10.1016/j.aap.2009.03.002

3.9.6 Literatur zu ▸ Abschn. 3.5

[305] Abrantes AM, Lee CS, MacPherson L, Strong DR, Borrelli B, Brown RA (2009) Health risk behaviors in relation to making a smoking quit attempt among adolescents. J Behav Med 32 (2): 142–149. doi: 10.1007/s10865–008–9184–1

[306] Agrawal A, Lynskey MT (2009) Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? Drug Alcohol Depend 99 (1–3): 240–247. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.08.007

[307] Agrawal A, Lynskey MT, Kapoor M, Bucholz KK, Edenberg HJ, Schuckit M, Brooks A, Hesselbrock V, Kramer J, Saccone N, Tischfield J, Bierut LJ (2015) Are

genetic variants for tobacco smoking associated with cannabis involvement? Drug Alcohol Depend 150: 183–187. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.02.029

[308] Agrawal A, Lynskey MT, Madden PA, Pergadia ML, Bucholz KK, Heath AC (2009) Simultaneous cannabis and tobacco use and cannabis-related outcomes in young women. Drug Alcohol Depend 101 (1–2): 8–12. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.10.019

[309] Agrawal A, Madden PA, Bucholz KK, Heath AC, Lynskey MT (2008a) Transitions to regular smoking and to nicotine dependence in women using cannabis. Drug Alcohol Depend 95 (1–2): 107–114. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.12.017

[310] Agrawal A, Pergadia ML, Lynskey MT (2008b) Is there evidence for symptoms of cannabis withdrawal in the national epidemiologic survey of alcohol and related conditions? Am J Addict 17 (3): 199–208. doi: 10.1080/10550490802019519

[311] American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association, Arlington, VA

[312] APA APA (American Psychiatric Association) (ed) (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC

[313] Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P (2007) Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. J Subst Abuse Treat 32 (2): 113–119. doi: 10.1016/j.jsat.2006.07.005

[314] Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. Br J Psychiat 184 (2): 110–117

[315] Baek JH, Zheng Y, Darlington CL, Smith PF (2008) Cannabinoid CB2 receptor expression in the rat brainstem cochlear and vestibular nuclei. Acta Otolaryngol 128 (9): 961–967. doi: 10.1080/00016480701796944

[316] Behrendt S, Beesdo-Baum K, Hofler M, Perkonigg A, Buhringer G, Lieb R, Wittchen HU (2012) The relevance of age at first alcohol and nicotine use for initiation of cannabis use and progression to cannabis use disorders. Drug Alcohol Depend 123 (1–3): 48–56. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.10.013

[317] Behrendt S, Wittchen HU, Höfler M, Lieb R, Beesdo K (2009) Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: Is early onset associated with a rapid escalation? Drug Alcohol Depend 99 (1): 68–78. doi: https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.06.014

[318] Benyamina A, Kebir O, Blecha L, Reynaud M, Krebs MO (2011) CNR1 gene polymorphisms in addictive disorders: A systematic review and a meta-analysis. Addict Biol 16 (1): 1–6. doi: 10.1111/j.1369–1600.2009.00198.x

[319] Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Florez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, Kerridge BT, Olfson M (2016) Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. JAMA Psychiat 73 (4): 388–395. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3229

[320] Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ (2006) Illicit drug use and dependence in a New Zealand birth cohort. Aust NZ J Psychiatry 40 (2): 156–163. doi: 10.1080/j.1440–1614.2006.01763.x

[321] Boden MT, Babson KA, Vujanovic AA, Short NA, Bonn-Miller MO (2013) Posttraumatic stress disorder and cannabis use characteristics among military veterans with cannabis dependence. Am J Addict 22 (3): 277–284. doi: 10.1111/j.1521–0391.2012.12018.x

[322] Bonnet U, Preuss UW (2017) The cannabis withdrawal syndrome: current insights. Subst Abuse Rehabil 8: 9–37. doi: 10.2147/SAR.S109576

[323] Budney AJ, Hughes JR (2006) The cannabis withdrawal syndrome. Curr Opin Psychiat 19 (3): 233–238. doi: 10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5

[324] Bühler KM, Giné E, Echeverry-Alzate V, Calleja-Conde J, de Fonseca FR, López-Moreno JA (2015) Common single nucleotide variants underlying drug addiction: More than a decade of research. Addict Biol 20 (5): 845–871. doi: 10.1111/adb.12204

[325] BZgA (2015) Der Cannabiskonsum Jugendlicher und junger Erwachsener in Deutschland 2014. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentativbefragung und Trends. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Köln

[326] Calabria B, Degenhardt L, Briegleb C, Vos T, Hall W, Lynskey M, Callaghan B, Rana U, McLaren J (2010a) Systematic review of prospective studies investigating „remission" from amphetamine, cannabis, cocaine or opioid dependence. Addict Behav 35 (8): 741–749. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.03.019

[327] Calabria B, Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2010b) Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. Drug Alcohol Rev 29 (3): 318–330

[328] Chen C-Y, O'Brien MS, Anthony JC (2005) Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000–2001. Drug Alcohol Depend 79 (1): 11–22. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.11.014

[329] Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC (2003) Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. Br J Psychiat 182: 330–336

[330] Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS (2004) Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991–1992 and 2001–2002. JAMA 291 (17): 2114–2121. doi: 10.1001/jama.291.17.2114

[331] Cougle JR, Hakes JK, Macatee RJ, Chavarria J, Zvolensky MJ (2015) Quality of life and risk of psychiatric disorders among regular users of alcohol, nicotine, and cannabis: An analysis of the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). J Psychiat Res 66–67: 135–141. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.05.004
[332] Cougle JR, Hakes JK, Macatee RJ, Zvolensky MJ, Chavarria J (2016) Probability and correlates of dependence among regular users of alcohol, nicotine, cannabis, and cocaine: concurrent and prospective analyses of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiat 77 (4): e444–450. doi: 10.4088/JCP.14m09469
[333] de Dios MA, Vaughan EL, Stanton CA, Niaura R (2009) Adolescent tobacco use and substance abuse treatment outcomes. J Subst Abuse Treat 37 (1): 17–24. doi: 10.1016/j.jsat.2008.09.006
[334] Degenhardt L,,, Hall W (2012) Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. The Lancet 379 (9810): 55–70. doi: 10.1016/S0140–6736 (11)61138–0
[335] Degenhardt L, Bucello C, Calabria B, Nelson P, Roberts A, Hall W, Lynskey M, Wiessing L (2011) What data are available on the extent of illicit drug use and dependence globally? Results of four systematic reviews. Drug Alcohol Depend 117 (2–3): 85–101. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.032
[336] Degenhardt L, Coffey C, Carlin JB, Swift W, Moore E, Patton GC (2010) Outcomes of occasional cannabis use in adolescence: 10-year follow-up study in Victoria, Australia. Br J Psychiat 196 (4): 290–295. doi: 10.1192/bjp.bp.108.056952
[337] Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD, Norman RE, McGrath J, Flaxman AD, Engell RE, Freedman GD, Whiteford HA, Vos T (2013a) The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease: Results from the GBD 2010 Study. PloS one 8 (10) (no pagination) (e76635). doi: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076635
[338] Degenhardt L, Hall W (2001) The relationship between tobacco use, substance-use disorders and mental health: results from the National Survey of Mental Health and Well-being. Nicotine Tobacco Res 3 (3): 225–234. doi: 10.1080/14622200110050457
[339] Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, Freedman G, Burstein R, Johns N, Engell RE, Flaxman A, Murray CJL, Vos T (2013b) Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 382 (9904): 1564–1574. doi: 10.1016/S0140–6736 (13)61530–5
[340] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (1992) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostiche Leitlinien. 7. Aufl. World Health Organization, Geneva
[341] EMCDDA (2017) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report: trends and developments [http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017_en]
[342] Farmer RF, Kosty DB, Seeley JR, Duncan SC, Lynskey MT, Rohde P, Klein DN, Lewinsohn PM (2015) Natural course of cannabis use disorders. Psychol Med 45 (1): 63–72. doi: 10.1017/s003329171400107 ×
[343] Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2016) The association between cannabis use and anxiety disorders: Results from a population-based representative sample. Eur Neuropsychopharmacol 26 (3): 493–505. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.037
[344] Ford DE, Vu HT, Anthony JC (2002) Marijuana use and cessation of tobacco smoking in adults from a community sample. Drug Alcohol Depend 67 (3): 243–248
[345] Gomes de Matos E, Atzendorf J, Kraus L, Piontek D (2016) Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2015. Sucht 62 (5): 271–281
[346] Gossop M, Darke S, Griffiths P, Hando J., Powis B., Hall W, Strang J (1995) The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. Addiction 90 (5): 607–614
[347] Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ (1994) Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. Br Med J 309 (6958): 842–846
[348] Grant JD, Scherrer JF, Neuman RJ, Todorov AA, Price RK, Bucholz KK (2006) A comparison of the latent class structure of cannabis problems among adult men and women who have used cannabis repeatedly. Addiction 101 (8): 1133–1142. doi: 10.1111/j.1360–0443.2006.01463.x
[349] Gray KM, Riggs PD, Min SJ, Mikulich-Gilbertson SK, Bandyopadhyay D, Winhusen T (2011) Cigarette and cannabis use trajectories among adolescents in treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. Drug Alcohol Depend 117 (2–3): 242–247. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.02.005
[350] Haberstick BC, Young SE, Zeiger JS, Lessem JM, Hewitt JK, Hopfer CJ (2014a) Prevalence and correlates of alcohol and cannabis use disorders in the United States: results from the national longitudinal study of adolescent health. Drug Alcohol Depend 136: 158–161. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.11.022
[351] Haberstick BC, Young SE, Zeiger JS, Lessem JM, Hewitt JK, Hopfer CJ (2014b) Prevalence and correlates of alcohol and cannabis use disorders in the United States: results from the national longitudinal

study of adolescent health. Drug Alcohol Depend 136: 158–161. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.11.022
[352] Hall W, Degenhardt L (2009) Adverse health effects of non-medical cannabis use. Lancet 374 (9698): 1383–1391
[353] Hall W, Degenhardt L, Lynskey M (2001) The health and psychological consequences of cannabis use. Australian Publishing Service, Canberra
[354] Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, et al. (2014) Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. JAMA Psychiat 71 (3): 248–254. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3726
[355] Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, Jung J, Pickering RP, Ruan WJ, Smith SM, Huang B, Grant BF (2015) Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001–2002 and 2012–2013. JAMA Psychiat 72 (12): 1235–1242. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1858
[356] Haskins A, Bertone-Johnson E, Pekow P, Carbone E, Chasan-Taber L (2010) Correlates of smoking cessation at pregnancy onset among Hispanic women in Massachusetts. American journal of health promotion: AJHP 25 (2): 100–108. doi: 10.4278/ajhp.090223-QUAN-77
[357] Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, O'Callaghan MJ, Williams GM (2009) Childhood sexual abuse and cannabis use in early adulthood: findings from an Australian birth cohort study. Arch Sex Beh 38 (1): 135–142. doi: 10.1007/s10508–007–9172–5
[358] Hoch E, Petersen K, Thomasius R (2016) Cannabis. In: Batra A, Bilke-Hentsch O (eds) Praxisbuch Sucht. Therapie der Suchterkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter. Thieme, Stuttgart New York
[359] Huestis MA (2007) Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers 4 (8): 1770–1804. doi: 10.1002/cbdv.200790152
[360] Humfleet G, Munoz R, Sees K, Reus V, Hall S (1999) History of alcohol or drug problems, current use of alcohol or marijuana, and success in quitting smoking. Addict Behav 24 (1): 149–154
[361] Humphreys KL, Eng T, Lee SS (2013) Stimulant medication and substance use outcomes: A meta-analysis. JAMA Psychiat 70 (7): 740–749. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1273
[362] Iversen L (2003) Cannabis and the brain. Brain 126 (Pt 6): 1252–1270
[363] Kandel D (1975) Stages in adolescent involvement in drug use. Science 190 (4217): 912–914
[364] Kandel D, Faust R (1975) Sequence and stages in patterns of adolescent drug use. Arch Gen Psychiat 32 (7): 923–932
[365] Kedzior KK, Laeber LT (2014) A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population- A meta-analysis of 31 studies. BMC Psychiat 14. doi: 10.1186/1471–244X-14–136
[366] Kelly E, Darke S, Ross J (2004) A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions. Drug Alcohol Rev 23 (3): 319–344
[367] Kraus L, Pabst A, Gomes de Matos E, Piontek D (2014) Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2012. Tabellenband: Prävalenz des Konsums illegaler Drogen, multipler Drogenerfahrung und drogenbezogener Störungen nach Geschlecht und Alter im Jahr 2012. IFT Institut für Therapieforschung, München
[368] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[369] Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, Oppenkowski T, Stokes-Lampard H, Smith GD (2004) Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: A systematic review of longitudinal, general population studies. Lancet 363 (9421): 1579–1588. doi: 10.1016/S0140–6736 (04)16200–4
[370] Metrik J, Spillane NS, Leventhal AM, Kahler CW (2011) Marijuana use and tobacco smoking cessation among heavy alcohol drinkers. Drug Alcohol Depend 119 (3): 194–200. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.06.004
[371] Montanari L, Guarita B, Mounteney J, Zipfel N, Simon R (2017) Cannabis Use among People Entering Drug Treatment in Europe: A Growing Phenomenon? Eur Addict Res 23 (3): 113–121
[372] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet 370 (9584): 319–328. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736%2807%2961162–3
[373] National Academies of Sciences E, and Medicine. (2017) The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. The National Academies Press, Washington, DC. doi: 10.17226/24625.
[374] Newcomb MD, Galaif ER, Locke TF (2001) Substance use diagnoses within a community sample of adults: Distinction, comorbidity, and progression over time. Profess Psychol Res Pract 32 (3): 239
[375] OCEBM (2011) Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
[376] Pacek LR, Martins SS, Crum RM (2013) The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with

major depressive disorder: Results from a national sample. J Affect Disord 148 (2–3): 188–195. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.059
[377] Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M (2005) Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. Addiction 100 (10): 1518–1525. doi: 10.1111/j.1360–0443.2005.01220.x
[378] Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Wakefield M (2006) Teen smokers reach their mid twenties. J Adolesc Health 39 (2): 214–220. doi: 10.1016/j.jadohealth.2005.11.027
[379] Peer K, Rennert L, Lynch KG, Farrer L, Gelernter J, Kranzler HR (2013) Prevalence of DSM-IV and DSM-5 alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use disorders in a largely substance dependent sample. Drug Alcohol Depend 127 (1): 215–219
[380] Perkonigg A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R, Wittchen HU (2008) The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. Addiction 103 (3): 439–449
[381] Peters EN, Budney AJ, Carroll KM (2012) Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: a systematic review. Addiction 107 (8): 1404–1417. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1360–0443.2012.03843.x
[382] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und-missbrauch, vol 2006. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. Ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[383] Pingault JB, Cote SM, Galera C, Genolini C, Falissard B, Vitaro F, Tremblay RE (2013) Childhood trajectories of inattention, hyperactivity and oppositional behaviors and prediction of substance abuse/dependence: a 15-year longitudinal population-based study. Mol Psychiat 18 (7): 806–812. doi: 10.1038/mp.2012.87
[384] Ramesh D, Schlosburg JE, Wiebelhaus JM, Lichtman AH (2011) Marijuana Dependence: Not Just Smoke and Mirrors. ILAR journal/National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources 52 (3): 295–308. doi: 10.1093/ilar.52.3.295
[385] Rummel C, Budde A, Schulte L, Dammer E, Karachaliou K, Pfeiffer-Gerschel T (2016) 2016 National report (2015 data) to the EMCDDA by the REITOX National Focal Point. Germany, Workbook Treatment. Deutsche Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht DBDD., Munich
[386] Schwantes-An T-H, Zhang J, Chen L-S, Hartz SM, Culverhouse RC, Chen X, Coon H, Frank J, Kamens HM, Konte B, Kovanen L, Latvala A, Legrand LN, Maher BS, Melroy WE, Nelson EC, Reid MW, Robinson JD, Shen P-H, Yang B-Z, Andrews JA, Aveyard P, Beltcheva O, Brown SA, Cannon DS, Cichon S, Corley RP, Dahmen N, Degenhardt L, Foroud T, Gaebel W, Giegling I, Glatt SJ, Grucza RA, Hardin J, Hartmann AM, Heath AC, Herms S, Hodgkinson CA, Hoffmann P, Hops H, Huizinga D, Ising M, Johnson EO, Johnstone E, Kaneva RP, Kendler KS, Kiefer F, Kranzler HR, Krauter KS, Levran O, Lucae S, Lynskey MT, Maier W, Mann K, Martin NG, Mattheisen M, Montgomery GW, Müller-Myhsok B, Murphy MF, Neale MC, Nikolov MA, Nishita D, Nöthen MM, Nurnberger J, Partonen T, Pergadia ML, Reynolds M, Ridinger M, Rose RJ, Rouvinen-Lagerström N, Scherbaum N, Schmäl C, Soyka M, Stallings MC, Steffens M, Treutlein J, Tsuang M, Wall TL, Wodarz N, Yuferov V, Zill P, Bergen AW, Chen J, Cinciripini PM, Edenberg HJ, Ehringer MA, Ferrell RE, Gelernter J, Goldman D, Hewitt JK, Hopfer CJ, Iacono WG, Kaprio J, Kreek MJ, Kremensky IM, Madden PAF, McGue M, Munafò MR, Philibert RA, Rietschel M, Roy A, Rujescu D, Saarikoski ST, Swan GE, Todorov AA, Vanyukov MM, Weiss RB, Bierut LJ, Saccone NL (2015) Association of the oprm1 variant rs1799971 (a118g) with non-specific liability to substance dependence in a collaborative de novo meta-analysis of european-ancestry cohorts. Behav Genet. doi: 10.1007/s10519–015–9737–3
[387] Sharma P, Murthy P, Bharath MM (2012) Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. Iran J Psychiat 7 (4): 149–156
[388] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[389] Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, Spry E, Toumbourou JW, Degenhardt L, Swift W, Coffey C, Tait RJ, Letcher P, Copeland J, Mattick RP (2014) Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. Lancet Psychiat 1 (4): 286–293. doi: https://doi.org/10.1016/S2215–0366 (14)70307–4
[390] Smith-Kielland A, Skuterud B, Morland J (1999) Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. J Anal Toxicol 23 (5): 323–332
[391] Stapleton JA, Keaney F, Sutherland G (2009) Illicit drug use as a predictor of smoking cessation treatment outcome. Nicotine Tobacco Res 11 (6): 685–689. doi: 10.1093/ntr/ntp050
[392] Swift W, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Patton GC (2008) Adolescent cannabis users at 24 years: trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. Addiction (Abingdon, England) 103 (8): 1361–1370. doi: 10.1111/j.1360–0443.2008.02246.x
[393] Timberlake DS (2009) A comparison of drug use and dependence between blunt smokers and other cannabis users. Subst Use Misuse 44 (3): 401–415. doi: 10.1080/10826080802347651
[394] Timberlake DS, Haberstick BC, Hopfer CJ, Bricker J, Sakai JT, Lessem JM, Hewitt JK (2007) Progression from marijuana use to daily smoking and nicotine

dependence in a national sample of U.S. adolescents. Drug Alcohol Depend 88 (2–3): 272–281. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.11.005

[395] United Nations Office on Drugs and Crime (2017) World drug report. United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna, Austria

[396] Walsh K, Elliott JC, Shmulewitz D, Aharonovich E, Strous R, Frisch A, Weizman A, Spivak B, Grant BF, Hasin D (2014) Trauma exposure, posttraumatic stress disorder and risk for alcohol, nicotine, and marijuana dependence in Israel. Comprehens Psychiat 55 (3): 621–630. doi: 10.1016/j.comppsych.2013.11.016

[397] Wittchen HU, Frohlich C, Behrendt S, Gunther A, Rehm J, Zimmermann P, Lieb R, Perkonigg A (2007) Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: a 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. Drug Alcohol Depend 88 Suppl 1: S60–70. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.12.013

[398] Wong A, Montebello ME, Norberg MM, Rooney K, Lintzeris N, Bruno R, Booth J, Arnold JC, McGregor IS (2013) Exercise increases plasma THC concentrations in regular cannabis users. Drug Alcohol Depend 133 (2): 763–767. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.031

3.9.7 Literatur zu ▸ Abschn. 3.6

[399] APA – American Psychiatric Association (ed) (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC

[400] Baldacchino A, Hughes Z, Kehoe M, Blair H, Teh Y, Windeatt S, Crome IB (2012) Cannabis psychosis: examining the evidence for a distinctive psychopathology in a systematic and narrative review. Am J Addict 21 Suppl 1: S88–98. doi: 10.1111/j.1521–0391.2012.00295.x

[401] Ben Amar M, Potvin S (2007) Cannabis and psychosis: what is the link? J Psychoact Drugs 39 (2): 131–142

[402] Burns JK (2012) Cannabis use and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis. Curr Pharm Des 18 (32): 5093–5104

[403] Cookey J, Bernier D, Tibbo PG (2014) White matter changes in early phase schizophrenia and cannabis use: An update and systematic review of diffusion tensor imaging studies. Schizophrenia Research 156 (2–3): 137–142. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.026

[404] Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology[STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies. Gaceta Sanitaria 22: 144–150.

[405] Ferretjans R, Moreira FA, Teixeira AL, Salgado JV (2012) The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: A systematic review of the literature. Rev Bras Psiquiat 34 (Suppl 2): S163-S193. doi: 10.1016/j.rbp.2012.07.003

[406] Geoffroy PA, Etain B, Houenou J (2013) Gene x environment interactions in schizophrenia and bipolar disorder: Evidence from neuroimaging. Front Psychiat 14,4: 136

[407] Goes FS (2016) Genetics of Bipolar Disorder: Recent Update and Future Directions. Psychiat Clin N Am 39 (1): 139–155. doi: 10.1016/j.psc.2015.10.004

[408] Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Nervenarzt 85: 77–87

[409] James A, James C, Thwaites T (2013) The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. Psychiat Res 214 (3): 181–189. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.07.012

[410] Janzarik W (2003) Der Psychose-Begriff und die Qualität des Psychotischen. Nervenarzt 74 (1): 3–11. doi: https://doi.org/10.1007/s00115–002–1348–6

[411] Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J (2010) Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: A meta-analysis. Schizophren Bull 36 (6): 1115–1130. doi: http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp031

[412] Kraan T, Velthorst E, Koenders L, Zwaart K, Ising HK, van den Berg D, de Haan L, van der Gaag M (2015) Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: Review and meta-analysis. Psychol Med 46, 4: 673–681doi: 10.1017/S0033291715002329

[413] Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O (2011) Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. Arch Gen Psychiat 68 (6): 555–561. doi: http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5

[414] Leweke FM, Koethe D (2008) Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. Addict Biol 13 (2): 264–275. doi: 10.1111/j.1369–1600.2008.00106.x

[415] Linscott RJ, van Os J (2013) An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: On the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. Psychol Med 43 (6): 1133–1149

[416] Malchow B, Hasan A, Fusar-Poli P, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T (2013) Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: A review of the available evidence. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 263 (1):

3–13. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00406–012–0346–3
[417] Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E (2016) Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. Schizophr Bul. doi: 10.1093/schbul/sbw003
[418] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet 370 (9584): 319–328. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736%2807%2961162–3
[419] Myles H, Myles N, Large M (2016) Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. Aust NZ J Psychiat 50 (3): 208–219. doi: 10.1177/0004867415599846
[420] Myles N, Newall H, Nielssen O, Large M (2012) The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors. Curr Pharm Des 18 (32): 5055–5069
[421] Network SIG (2015) SIGN 50: a guideline developer's handbook. SIGN, Edinburgh
[422] OCEBM LoEWG (2011) The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
[423] Peters UH (2011) Lexikon. Psychiatrie, Psychotherapie, medizinische Psychologie. Elsevier. Urban & Fischer, München
[424] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. 1 systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[425] Potvin S, Sepehry AA, Stip E (2006) A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. Psychol Med 36 (4): 431–440. doi: 10.1017/S003329170500574X
[426] Potvin S, Sepehry AA, Stip E (2007) Meta-analysis of depressive symptoms in dual-diagnosis schizophrenia. Aust NZ J Psychiat 41 (10): 792–799. doi: 10.1080/00048670701579041
[427] Rapp C, Bugra H, Riecher-Rossler A, Tamagni C, Borgwardt S (2012) Effects of cannabis use on human brain structure in psychosis: a systematic review combining in vivo structural neuroimaging and post mortem studies. Curr Pharm Des 18 (32): 5070–5080
[428] Sara GE, Large MM, Matheson SL, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, Hall WD (2015) Stimulant use disorders in people with psychosis: A meta-analysis of rate and factors affecting variation. Aust NZ J Psychiat 49 (2): 106–117. doi: 10.1177/0004867414561526
[429] Schoeler T, Monk A (2016).
[430] Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM (2005) Cannabis as a risk factor for psychosis: Systematic review. J Psychopharmacol 19 (2): 187–194. doi: 10.1177/0269881105049040
[431] Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Rihmer Z, Sher L, Girardi P (2012) Can cannabis increase the suicide risk in psychosis? A critical review. Curr Pharm Des 18 (32): 5165–5187
[432] Szoke A, Galliot AM, Richard JR, Ferchiou A, Baudin G, Leboyer M, Schurhoff F (2014) Association between cannabis use and schizotypal dimensions – A meta-analysis of cross-sectional studies. Psychiat Res 219 (1): 58–66. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.008
[433] Uliana V, Tomassini A, Pollice R, Gennarelli M, Faravelli F, Casacchia M, Di Maria E (2013) Cannabis and psychosis: A systematic review of genetic studies. Curr Psychiat Rev 9 (4): 302–315
[434] Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G (2008) Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: Systematic review. Br J Psychiat 193 (5): 357–363. doi: http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.107.046375
[435] Zondervan KT (2011) Genetic Association Study Design. In: Zeggini E, Morris A (eds) Analysis of Complex Disease Association Studies. Elsevir, Burlington, MA, USA, pp 25–47

3.9.8 Literatur zu ▸ Abschn. 3.7

[436] APA (American Psychiatric Association) (ed) (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC
[437] Baggio S, N'Goran AA, Deline S, Studer J, Dupuis M, Henchoz Y, Mohler-Kuo M, Daeppen JB, Gmel G (2014) Patterns of cannabis use and prospective associations with health issues among young males. Addiction 109 (6): 937–945. doi: 10.1111/add.12490
[438] Borowsky IW, Ireland M, Resnick MD (2001) Adolescent suicide attempts: risks and protectors. Pediatrics 107: 485–493
[439] Brook J, Rosen Z, Brook D (2001) The effect of early marijuana use on later anxiety and depressive symptoms. NYS Psychologist (New York): 35–40
[440] Brook JS, Cohen P, Brook DW (1998) Longitudinal study of co-occurring psychiatric disorders and substance use. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 37: 322–330
[441] Cairns KE, Yap MBH, Pilkington PD, Jorm AF (2014) Risk and protective factors for depression that adolescents can modify: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Affect Disord 169: 61–75. doi: 10.1016/j.jad.2014.08.006

[442] Cougle JR, Hakes JK, Macatee RJ, Chavarria J, Zvolensky MJ (2015) Quality of life and risk of psychiatric disorders among regular users of alcohol, nicotine, and cannabis: An analysis of the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). J Psychiat Res 66–67: 135–141. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.05.004
[443] Danielsson A-K, Lundin A, Agardh E, Allebeck P, Forsell Y (2016) Cannabis use, depression and anxiety: A 3-year prospective population-based study. J Affect Disord 193: 103–108. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.045
[444] Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, Swift W, Carlin JB, Hall WD, Patton GC (2013) The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. Addiction (Abingdon, England) 108 (1): 124–133. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1360–0443.2012.04015.x
[445] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (2010) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10. Huber, Bern
[446] EMCDDA (2016) Europäischer Drogenbericht 2016: Trends und Entwicklungen; Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Luxemburg
[447] Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2015) The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study J Affect Disord 172: 211–218
[448] Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2016) The association between cannabis use and anxiety disorders: Results from a population-based representative sample. Eur Neuropsychopharmacol 26 (3): 493–505. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.037
[449] Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N, (2002) Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. Addiction 97: 1123–1135
[450] Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP (2015) Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 171: 39–47. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.016
[451] Henquet C, Krabbendam L, De Graaf R, Ten Have M, Van Os J (2006) Cannabis use and expression of mania in the general population. J Affect Disord 95: 103–110
[452] Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Nervenarzt 85: 77–87
[453] Juon HS, Ensminger ME (1997) Childhood, adolescent, and young adult predictors of suicidal behaviors: a prospective study of African Americans. J Child Psychol Psychiat 38: 553–563.
[454] Kedzior KK, Laeber LT (2014) A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population- A meta-analysis of 31 studies. BMC Psychiat 14. doi: 10.1186/1471–244X-14–136
[455] Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J (2014) The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Psychol Med 44 (4): 797–810. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713001438
[456] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[457] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet 370 (9584): 319–328. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736%2807%2961162–3
[458] Newcomb MD, Scheier LM, Bentler PM (1993) Effects of adolescent drug use on adult mental health: a prospective study of a community sample. Exp Clin Psychopharmacol 1: 215–241
[459] Newcomb MD, Vargas-Carmona J, Galaif ER (1999) Drug problems and psychological distress among a community sample of adults: predictors, consequences, or confound? . J Commun Psychol 27: 405–429
[460] OCEBM (2011) Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
[461] Pacek LR, Martins SS, Crum RM (2013) The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major depressive disorder: Results from a national sample. J Affect Disord 148 (2–3): 188–195. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.059
[462] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auwirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. 1 systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[463] Renault PF, Schuster CR, Freedman DX, Sikic B, de Mello DN (1974) Repeat administration of marihuana smoke to humans. Arch Gen Psychiat 31: 95–102
[464] Saban A, Flisher AJ, Grimsrud A, Morojele N, London L, Williams DR, Stein DJ (2014) The association between substance use and common mental disorders in young adults: results from the South African Stress

and Health (SASH) Survey. Pan Afr Med J 17 Suppl 1: 11–11. doi: 10.11694/pamj.supp.2014.17.1.3328
[465] SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[466] Tijssen MJ, VanOs J, Wittchen H-U, Lieb R, Beesdo K, Wichers M (2010) Risk factors predicting onset and persistence of subthreshold expression of bipolar psychopathology among youth from the community. Acta Psychiat Scand 122: 255–266
[467] Tyler E, Jones S, Black N, Carter LA, Barrowclough C (2015) The relationship between bipolar disorder and cannabis use in daily life: an experience sampling study.[Erratum appears in PLoS One. 2015;10 (3): e0123953; PMID: 25822166]. PLoS ONE [Electronic Resource] 10 (3): e0118916. doi: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118916
[468] Wilcox HC (2003) The development of suicide ideation and attempt: an epidemiologic study of fi rst graders followed into young adulthood. PhD thesis, John Hopkins University

3.9.9 Literatur zu ▸ Abschn. 3.8

[469] AIHW (Australian Institute of Health and Welfare) (2014) 2013 National Drug Strategy Household Survey: Detailed Report. Australian Institute of Health and Welfare, Canberra
[470] Auwarter V, Dresen S, Weinmann W, Muller M, Putz M, Ferreiros N (2009) „Spice" and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? J Mass Spectromet JMS 44 (5): 832–837. doi: 10.1002/jms.1558
[471] Bonnet U, Mahler H (2015) Synthetic cannabinoids: spread, addiction biology & current perspective of personal health hazard. Fortschr Neurol Psychiatr 83 (4): 221–231. doi: 10.1055/s-0034–1399307
[472] Brewer TL, Collins M (2014) A review of clinical manifestations in adolescent and young adults after use of synthetic cannabinoids. J Specialist Pediat Nurs JSPN 19 (2): 119–126. doi: 10.1111/jspn.12057
[473] Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA (2014) Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. Drug Alcohol Depend 144: 12–41. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005
[474] Castellanos D, Gralnik LM (2016) Synthetic cannabinoids 2015: An update for pediatricians in clinical practice. World J Clin Pediat 5 (1): 16
[475] Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A (2011) Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. J Adolescent Health 49 (4): 347–349
[476] Coca SG, Singanamala S, Parikh CR (2012) Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int 81 (5): 442–448
[477] Forrester M, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A (2012) Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. Human Exp Toxicol 0960327111421945
[478] Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B (2015) E-Cigarettes: A Review of New Trends in Cannabis Use. Int J Environ Res Public Health 12 (8): 9988–10008. doi: 10.3390/ijerph120809988
[479] Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL (2012) „Spice" and „K2" Herbal Highs: A Case Series and Systematic Review of the Clinical Effects and Biopsychosocial Implications of Synthetic Cannabinoid Use in Humans. Am J Addict 21 (4): 320–326. doi: 10.1111/j.1521–0391.2012.00240.x
[480] Hopkins CY, Gilchrist BL (2013) A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. J Emerg Med 45 (4): 544–546
[481] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[482] Logan B, Reinhold L, Kacinko S (2011) K2 and Beyond: A Synthetic Cannabinoid Primer (K43). In: American Academy of Forensic Sciences, pp 21–26
[483] OCEBM (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. Levels of Evicence Working Group. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
[484] Pabst A, Piontek D, Kraus L, Müller S (2010) Substance use and substance use disorders: results of the 2009 epidemiological survey of substance abuse. Sucht 56: 327–336
[485] Papanti D, Schifano F, Botteon G, Bertossi F, Mannix J, Vidoni D, Impagnatiello M, Pascolo-Fabrici E, Bonavigo T (2013) „Spiceophrenia": A systematic overview of „Spice"-related psychopathological issues and a case report. Human Psychopharmacol Clin Exp 28 (4): 379–389. doi: 10.1002/hup.2312
[486] Papaseit E, Farré M, Schifano F, Torrens M (2014) Emerging drugs in Europe. Curr Opin Psychiat 27 (4): 243–250. doi: 10.1097/YCO.0000000000000071
[487] Petersen KU, Thomasius R (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und-missbrauch: eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen; ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publ., Lengerich
[488] Plumb J, McDonnell WM, Anderson KT, Crouch BI, Caravati EM Adverse effects from pediatric exposures to spice (cannabinoid agonists). In: Clinical

Toxicology, 2012. vol 7. Informa Healthcare 52 Vanderbilt Ave, New York, NY 10017 USA, pp 708–708
[489] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[490] Smith K, Flatley J (2011) Drug misuse declared: findings from the 2010/11 British crime survey. England and Wales Home Office 27
[491] Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S (2016) A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. Clin Toxicol (Philadelphia) 54 (1): 1–13. doi: 10.3109/15563650.2015.1110590
[492] Teske J, Weller J-P, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD (2010) Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl- (1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B 878 (27): 2659–2663
[493] Ukaigwe A, Karmacharya P, Donato A (2014) A gut gone to pot: A case of cannabinoid hyperemesis syndrome due to K2, a synthetic cannabinoid. Case Rep Emerg Med 2014
[494] van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W (2015) The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. J Psychopharmacol 29 (3): 254–263. doi: 10.1177/0269881114565142
[495] Winstock A, Lynskey M, Borschmann R, Waldron J (2015) Risk of emergency medical treatment following consumption of cannabis or synthetic cannabinoids in a large global sample. J Psychopharmacol 29 (6): 698–703. doi: 10.1177/0269881115574493
[496] Winstock AR, Barratt MJ (2013) The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. Human Psychopharmacol Clin Exp 28 (4): 390–393

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischem Cannabis

Eva Hoch, Miriam Schneider, Rupert von Keller, Udo Bonnet, Peter Falkai, Alkomiet Hasan, Winfried Häuser, Burkhard Hinz, Luise Jakob, Johannes Kabisch, Ludwig Kraus, Dominik Niemann, Frank Petzke, Oliver Pogarell, Ulrich Preuss, Lukas Radbruch, Nina Sarubin, Kathrin Schacherbauer, Michael Schäfer, Martin Storr, Chris Maria Friemel

E. Hoch, C. M. Friemel, M. Schneider (Hrsg.), *Cannabis: Potenzial und Risiko*
https://doi.org/10.1007/978-3-662-57291-7_4

4.1 Chronischer Schmerz

Eva Hoch, Kathrin Schacherbauer, Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Rupert von Keller, Michael Schäfer, Ulrich Preuss, Lukas Radbruch, Frank Petzke, Burkhard Hinz, Winfried Häuser

4.1.1 Einleitung

Viele Erkrankungen können von konstanten oder intermittierenden, anhaltenden Schmerzen begleitet werden. Dies ist beispielsweise häufig der Fall bei Krebserkrankungen, multipler Sklerose (MS) (► Abschn. 4.2 und ► Abschn. 4.4), entzündlich rheumatischen Erkrankungen oder neuropathischen Schmerzen (aufgrund von HIV-Infektionen, Herpes zoster, Diabetes mellitus, Zytostatikabehandlung, Rückenmarkverletzungen, Operationen etc.).

Schmerz wird dann als „chronisch" bezeichnet, wenn er noch nach 3 Monaten, d. h. jenseits einer angemessenen Zeit der Wundheilung, anhält oder mit einem chronisch pathologischen Prozess, der kontinuierlich Schmerzen verursacht, assoziiert ist (Bonica 2001).

Bei chronischen Schmerzen kommt es zu einer Zunahme von nozizeptiven neuronalen Netzen im zentralen Nervensystem, einer zentralen Sensibilisierung und zu einer kognitiven und neurobiologischen Neuroplastizität (de Vries et al. 2014; Vardeh et al. 2016; Xanthos und Sandkühler 2014; Ji et al. 2016; Wiech 2016).

Δ^9-Tetrahydrocannabinol(Δ^9-THC) ist der wichtigste aktive Bestandteil von Cannabis. Neben seinen psychoaktiven Eigenschaften (z. B. der Reduktion von Angst und Stress) hat es auch eine schmerzlindernde Wirkung. Es hat eine hohe Affinität, an Cannabinoidrezeptoren zu binden.

Dem zweiten wichtigen Molekül, Cannabidiol (CBD), wird das Potenzial zugeschrieben, die negativen Effekte von THC auf Gedächtnis, Stimmung und Kognition auszugleichen. Es verfügt ebenfalls über schmerzmodulierende und antiinflammatorische Eigenschaften, hat aber eine geringere Affinität, am Cannabinoidrezeptor 1 zu binden. Die spezifische Funktion der Endocannabinoide, die als Liganden an den Cannabinoidrezeptoren im Nervensystem (hauptsächlich am CB1-Rezeptor, aber nicht ausschließlich) und in der Peripherie (hauptsächlich am CB2-Rezeptor, aber nicht ausschließlich) fungieren, ist bisher nur teilweise erforscht. Es gibt zahlreiche präklinische Daten, die ihre Beteiligung bei der Nozizeption nahelegen (Owens 2015). Cannabinoidrezeptoren wurden in hoher Anzahl in Gehirnbereichen gefunden, die mit Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht werden, beispielsweise im periaquäduktalen Grau, dem primären Kontrollzentrum für die absteigenden schmerzhemmenden Bahnen, den Spinalganglien oder den peripheren Enden afferenter Nervenbahnen.

Die analgetische Wirkung von Cannabinoiden kann durch eine Aktivierung der absteigenden, schmerzmodulierenden Nervenbahnen oder durch eine Hemmung der Freisetzung von Neurotransmittern an nozizeptiven afferenten Nervenbahnen erfolgen. Die Schmerzsignale im Rückenmark und in den Gehirnzentren werden dann reduziert. Im Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen wird beispielsweise postuliert, dass Cannabinoide bei chronischen Schmerzen eine Veränderung von kognitiven und autonomen Prozessen reduzieren können (Guindon und Hohmann 2009).

Eine hohe Anzahl an Cannabinoidrezeptoren im frontal-limbischen Bereich im Gehirn lässt vermuten, dass Cannabinoide vorzugsweise die affektive Qualität von Schmerz beeinflussen könnten. Zusätzlich besteht die Hypothese, dass Cannabinoide über eine neuroprotektive und antiinflammatorische Wirkung leichte Entzündungen mildern können (Zhang et al. 2015). Im Zusammenhang mit der Pathophysiologie von Fibromyalgie wird ein klinisches Endocannabinoiddefizit vermutet – die klare Evidenz für diese Annahme fehlt jedoch (Russo 2008). Andere Forscher betonen schließlich auch noch die Bedeutung von Stress bei Fibromyalgie (Van Houdenhove und Egle 2004). In diesem Kontext könnten Cannabinoide Stress abpuffern und emotionale oder kognitive Funktionen modulieren (Hillard et al. 2012).

Medizinische Cannabinoide werden aufgrund ihres Potenzials, das Endocannabinoidsystem zu

modulieren, als attraktive Behandlungsoption gesehen (Walitt et al. 2016). Mögliche synergistische Effekte zu Analgetika und Koanalgetika werden diskutiert.

4.1.2 Fragestellung

Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Menschen mit chronischen Schmerzen (gemischte Schmerzbilder, neuropathische Schmerzen, Krebserkrankungen, multiple Sklerose, rheumatische Erkrankungen) im kontrollierten Vergleich?

(Beantwortung in ► Abschn. 4.1.4.)

Frage 4.1 – Cannabinoide und chronische Schmerzen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen?

Frage 4.2 – Cannabinoide und chronische neuropathische Schmerzen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen?

Frage 4.3 – Cannabinoide und chronische Schmerzen bei Krebserkrankung

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen bei Krebserkrankungen?

Frage 4.4 – Cannabinoide und Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen?

Frage 4.5 – Cannabinoide und Schmerzen bei multipler Sklerose

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen bei multipler Sklerose?

4.1.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Chronische Schmerzen wurden als Indikation für medizinischen Cannabis bislang am besten untersucht. Bereits 1975 wurden in einer ersten Studie die analgetischen Effekte von THC getestet (Noyes et al. 1975b). Es dauerte jedoch bis zum Jahrtausendwechsel, bis die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei Menschen mit chronischen Schmerzen systematischer untersucht wurden.

Für dieses Kapitel wurden 2 systematische Literaturrecherchen durchgeführt:

- eine globale Literaturrecherche und
- ein Update der Literaturrecherche von (Whiting et al. 2015) für systematische Reviews und randomisiert-kontrollierte Studien für die Jahre 2014–2016.

Im Rahmen der spezifischen Literaturrecherche für diese Expertise konnten bis November 2016 insgesamt 8 systematische Reviews zu dieser Thematik eingeschlossen werden (◘ Abb. 4.1, ◘ Abb. 4.2, ◘ Tab. 4.1, ◘ Tab. 4.2).

Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsicht-

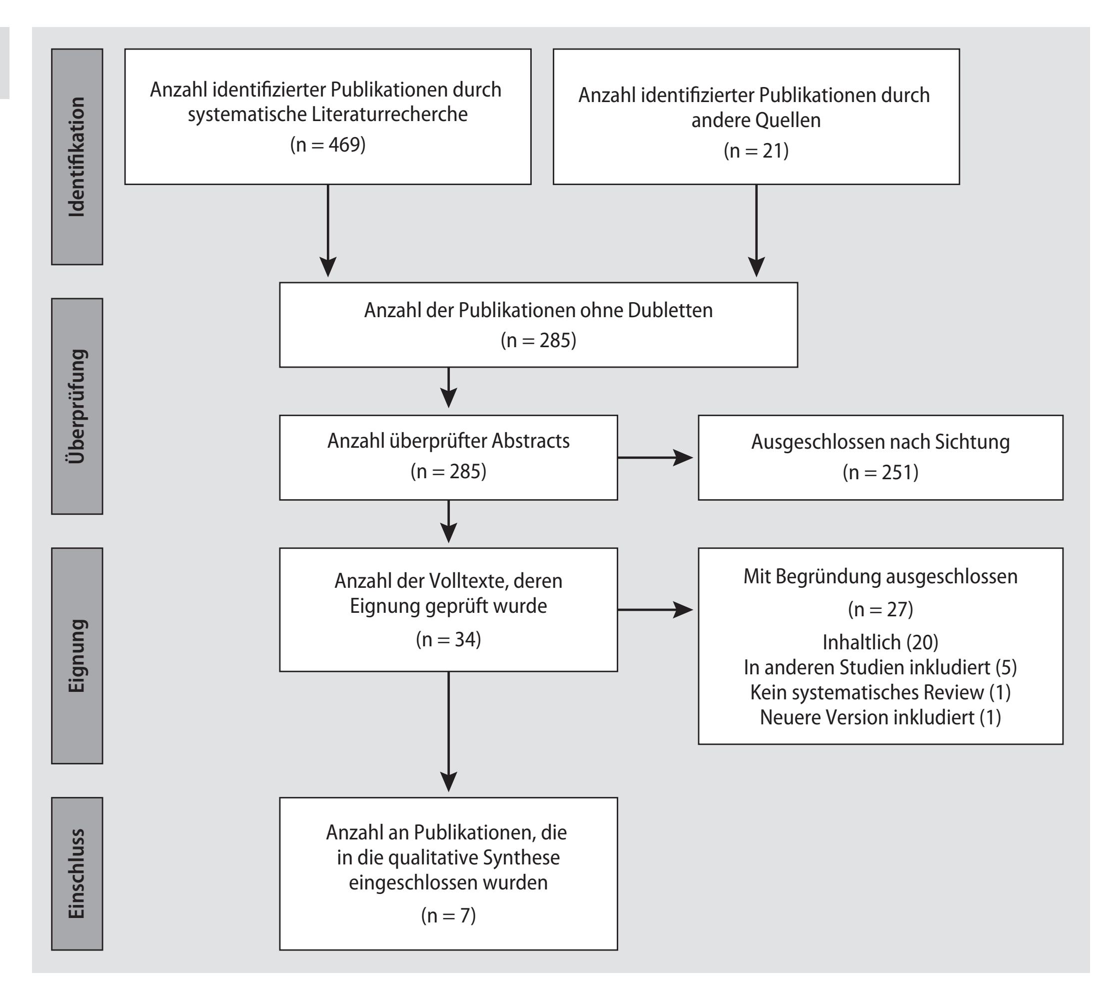


Abb. 4.1 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Reviews und Metaanalysen aus der Globalrecherche zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz"

lich ihrer methodischen Qualität und ihres Biasrisikos anhand der ROBIS-Checkliste (Whiting et al. 2016) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt.

Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Übersichten der analysierten systematischen Reviews, Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz" sind in Tab. 4.1 und Tab. 4.2 dargestellt.

Das Risiko eines Bias wurde, mit Ausnahme einer systematischen Review-Studie (Iskedjian et al. 2007), mit dem ROBIS-Instrument als niedrig eingeschätzt (Whiting et al. 2016). Die Einzelstudien (s. Tab. 4.2), die in die systematischen Reviews eingeschlossen wurden, sind von sehr unterschiedlicher Güte. Eine Arbeit von Walitt et al. (2016) wurde ausgeschlossen, da die Daten in der Übersichtarbeit von Fitzcharles et al. (2016)

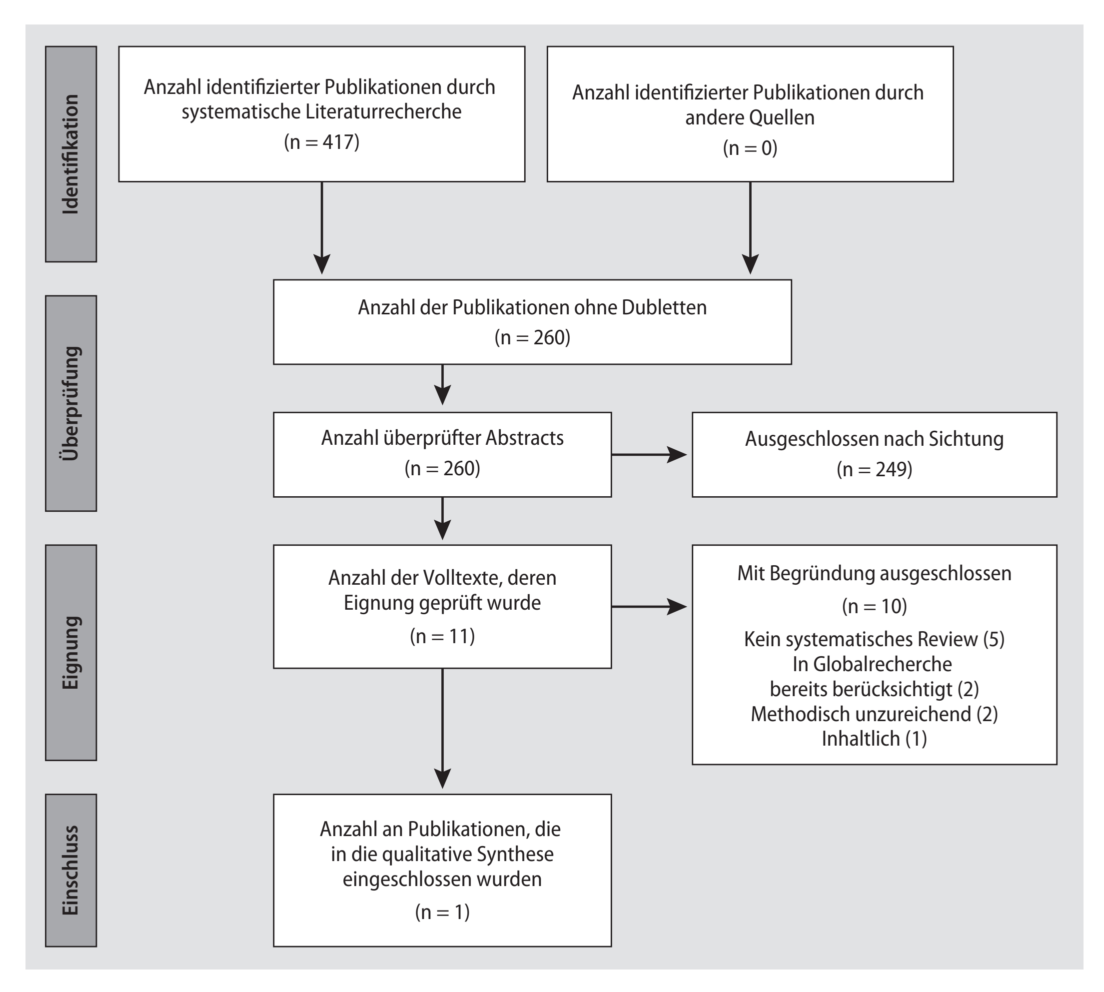


Abb. 4.2 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Reviews und RCTs aus der Aktualisierungsrecherche zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz"

enthalten waren. Die Arbeiten von Andreae et al. (2015), Boychuk et al. (2015), Finnerup et al. (2015) und Lynch et al. (2014) wurden ebenfalls ausgeschlossen, da deren inkludierte Einzelstudien in den größeren Übersichtarbeiten von Petzke et al. (2016) und Whiting et al. (2015) enthalten waren.

Während die älteren Reviews eher allgemeine Aussagen zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen machen (Martin-Sanchez et al. 2009), betrachten die in jüngster Zeit publizierten Übersichtsarbeiten einzelnen Gruppen von chronischen Schmerzen und berichten gezieltere Analysen. In 5 Arbeiten wurden metaanalytische Berechnungen durchgeführt.

Alle Übersichtsarbeiten sind von guter oder sehr guter methodischer Qualität und erzielten in unserer Bewertung den höchsten Evidenzgrad (OCEBM 2011).

Whiting et al. (2015)

Das derzeit inhaltlich umfassendste und größte systematische Review mit Metaanalyse erstellte die Arbeitsgruppe um Whiting et al. (2015) (Evidenzgrad: 1, niedriges Risiko für einen Bias) (OCEBM 2011) (Whiting et al. 2016). Insgesamt werden 28 randomisiert-kontrollierte Studien (63 Berichte, 2.454 Patienten) inkludiert, die im Zeitraum von 1975 bis April 2015 meist in Großbritannien, USA

Tab. 4.1 Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews (SR) und Metaanalysen (MA) zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz" (geordnet nach Evidenzgrad)

Chronischer Schmerz									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Whiting et al. (2015)	SR MA	n* = 28 n** = 2.454	Zentrale und periphere neuropathische Schmerzen (n* = 12) Krebs (n* = 3) Neuropathischer Schmerz bei Diabetes (n* = 3) Neuropathischer Schmerz bei HIV (n* = 2) Fibromyalgie (n* = 2) Multiple Sklerose (n* = 1) Rheumatoide Arthritis (n* = 1) Chemotherapie (n* = 1) Zentraler Schmerz (n* = 1) Muskuloskelettale Schmerzen (n* = 1)	Nabiximols (n* = 13) Nabilon (n* = 5) Gerauchtes THC (n* = 4) THC Mundspray (n* = 3) Dronabinol (n* = 2) Orales THC (n* = 1) Vaporisiertes Cannabis (n* = 1) Ajuvenic Acid Kapseln (n* = 1)	Placebo (n* = 27) Amitriptylin (n* = 1)	Schmerzreduktion (>30%) globale Verbesserung Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D)	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 17) niedrig (n* = 2), unklar (n* = 9)	1	niedrig
Petzke et al. (2016)	SR MA	n* = 15 n** = 1.619	Neuropathische Schmerzsyndrome	Nabiximols (n* = 10) Nabilon (n* = 2) Dronabinol (n* = 1) Medizinalhanf (n*2) Alle Studien, bis auf eine, erlaubten die Fortführung der Analgetikamedikation (Opioide, Antikonvulsiva und Antidepressiva)	Placebo oder andere aktive Medikamente	Wirksamkeit (≥30%ige bzw. 50%ige Schmerzreduktion, durchschnittliche Schmerzintensität, globale Besserung, gesundheitsbezogene Lebensqualität) Verträglichkeit (Abbruchrate wegen zentral-nervöser und psychiatrischer Nebenwirkungen) Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen)	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 9) Für die anderen Studien konnte das Risiko nicht ausreichend eingeschätzt werden, da Teile der Methodik oft nicht ausreichend beschrieben waren.	1	niedrig

Tab. 4.1 Fortsetzung

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Chronischer Schmerz									
Fritzcharles et al. (2016)	SR	n* = 4 n** = 159	Fibromyalgie Rückenschmerzen Arthrose Rheumatische Arthritis	Nabilon (n* = 3) Nabiximols (n* = 1)	Placebo (n* = 3) Amitriptylin (n* = 1)	Wirksamkeit (mindestens 50% Schmerzreduktion, mindestens 30% Schmerzreduktion, starke oder sehr starke Verbesserung auf der Patient Global Impression of Change Scale Verträglichkeit (Abbruchraten wegen Nebenwirkungen) und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen), Müdigkeit, Schlafstörungen, Angst, Depression, Einschränkungen gesundheitsbezogene Lebensqualität	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 3) niedrig (n* = 1)	1	niedrig
Mücke et al. (2016)	SR, MA	n* = 2 n** = 517	Tumorschmerzen, Opioidrefraktärer Schmerz	Nabiximols (n* = 2)	THC-Mundspray (n* = 1) Placebo (n* = 2)	Schmerzreduktion (>30%)	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 1) mäßig (n* = 1)	1	niedrig
Deshpande et al. (2015)	SR	n* = 6 n** = 226	Neuropathischer Schmerz (n* = 5) - davon HIV-assoziierte Neuropathie (n* = 2) - Posttraumatische Neuropathie (n* = 1) Multiple Sklerose (n* = 1)	Gerauchtes THC (n* = 6) Vaporisiertes Cannabis (n* = 1)	Placebo (n* = 6)	Wirksamkeit (d. h. Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS) oder numerische Rating-Skala	Evidenzklasse 1 (n* = 2) 3 (n* = 3)	1	niedrig

Tab. 4.1 Fortsetzung

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Chronischer Schmerz									
Jawar et al. (2013)	SR	n* = 4 n** = k. A.	Zentrale Schmerzen bei MS (n* = 3) Gemischte Schmerzen bei MS (n* = 1)	Nabiximols (n* = 3) Dronabinol (n* = 1)	Placebo (n* = 4)	Wirksamkeit (d. h. Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS), Patient's Global Impression of Change (PGIC), McGill Pain Questionnaire (MPQ), „Body-Pain" Subskala des Medical Outcome Study Short (SF-36) oder numerische Rating-Skala	Evidenzklasse nach American Neurologic Association 1 (n* = 2) 3 (n* = 3)	1	niedrig
Martin-Sanchez et al. (2009)	SR MA	n* = 18 n** = 809	Konstanter oder intermittierender chronischer Schmerz pathologischen oder traumatischen Ursprungs (Dauer: mindestens 6 Monate)	Präparate, die ausschließlich THC, Extrakte von der Cannabispflanze oder deren aktiven Wirkstoff enthalten oder mit anderen Cannabinoiden kombiniert werden (z. B. Cannabidiol), synthetische Derivate von THC (z. B. Dronabinol, Nabilon, Benzopyranoperidin)	Placebo (n* = 18)	Wirksamkeit (d. h. Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS) adverse Effekte	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 14) niedrig (n* = 2) sehr niedrig (n* = 2)	1	niedrig
Iskedjian et al. (2007)	MA	n* = 7 n** = 298	Neuropathischer Schmerz (n* = nicht berichtet) Schmerz bei Multipler Sklerose (n* = nicht berichtet)	Sativex (n* = 4) Cannabidiol (n* = 5) Dronabinol (n = 3)	Placebo oder andere aktive Medikamente	Wirksamkeit (d. h. Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS)		1	Unklar

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse; k. A. = keine Angaben

Tab. 4.2 Tabellarische Übersicht der systematischen Übersichtsarbeiten und deren eingeschlossene Studien zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz"

Chronischer Schmerz	Whiting (2015)	Petzke (2016)	Fritzcharles (2016)	Mücke (2016)	Deshpande (2015)	Jawar (2013)	Martin-Sanchez (2009)	Iskedijan (2007)
Abrams (2007)	X				X			
Berman (2004)	X	X					X	X
Berman (2006)	X							
Blake (2006)	X		X				X	
Breuer (2007)						X		
Chitsaz (2009)						X		
Corey-Bloom (2012)					X			
Cree (2010)						X		
Demster								X
Ellis (2009)	X	X			X			
Falah (2007)								
Frank (2008)	X	X						
GW Pharmaceuticals (2005)	X							
GW Pharmaceuticals (2012)	X							
Houtchens (1997)						X		
Johinsem (1978)							X	
Johnson (2010)	X			X				
Johnaon (2005)							X	
Karst (2003)	X							X
Kalman (2002)						X		
Killestein (2002)							X	
Langford (2013 a)	X	X						
Langford (2013 b)		X						
Lynch (2014)	X	X						
Narang (2008)	X							
NCT00391079						X		
NCT00755807						X		
NCT00710424		X						

4

Tab. 4.1 Fortsetzung

Chronischer Schmerz	Whiting (2015)	Petzke (2016)	Fritzcharles (2016)	Mücke (2016)	Deshpande (2015)	Jawar (2013)	Martin-Sanchez (2009)	Iskedijan (2007)
NCT01606202		X						
NCT01606176		X						
Notcutt (2004)							X	
Noyes (1975a)	X						X	
Noyes (1975b)							X	
Nurmikko (2007)	X	X					X	
Panitch et al. (2006)						X		
Pinsger (2006)	X		X				X	
Portenoy (2012)	X			X				
Rog (2005)	X	X				X	X	X
Selvarajah (2010)	X	X				X		
Solaro (2007)						X		
Solaro (2009)						X		
Rossi (2009)						X		
Serpell (2014)	X	X						
Skrabek (2008)	X		X				X	
Staquet (1978a)							X	
Staquet (1978b)							X	
Svendsen (2004)	X	X				X	X	X
Toth (2012)		X						
Turcotte (2015)	X	X						
Wallace (2015)	X							
Wade (2003)						X	X	X
Wade (2004)							X	X
Ware (2010)	X	X	X					
Ware (2010)	X				X			
Wisley (2008)					X			
Wilsey (2013)	X				X			
Wilsey (2011)	x							
Wissel (2006)							X	

und Kanada durchgeführt wurden. Die Autorengruppe schätzt das Risiko für einen Bias in 17 Studien als hoch, in 9 Studien als unklar und in 2 Studien als niedrig ein.

- Patienten: Menschen mit chronischen Schmerzen bei folgenden Erkrankungen: zentrale, periphere oder nicht spezifizierte neuropathische Schmerzen (n = 12 Studien), neuropathische Schmerzen bei Diabetes (n = 3 Studien), neuropathische Schmerzen bei HIV (n = 2 Studien), Krebs (n = 3 Studien), Fibromyalgie (n = 2 Studien), multiple Sklerose (n = 1 Studie), rheumatoide Arthritis (n = 1 Studie), Chemotherapie-induzierte neuropathische Schmerzen (n = 1 Studie), zentrale Schmerzen (nicht näher spezifiziert) (n = 1 Studie) und muskuloskelettale Probleme (n = 1 Studie).
- Interventionen: Nabiximols (n = 13 Studien), Nabilon (n = 5 Studien), gerauchtes THC (n = 4 Studien), THC als Mundspray (n = 3 Studien), orales THC (n = 1 Studie), Dronabinol (n = 2 Studien), vaporisiertes Cannabis (n = 1) und Ajuvenic Acid Kapseln (n = 1 Studie). Die Dauer der Medikation variierte in den Studien zwischen 2 und 15 Wochen.
- Kontrollbedingungen: In einer Studie wurde Nabilon mit Amitriptylin verglichen, alle anderen Studien waren Placebo-kontrolliert. In einer anderen Studie wurde Nabilon mit Gabapentin verabreicht und gegenüber einem Placebo und Gabapentin getestet.
- Ergebnisvariablen: „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%“ auf der numerischen Ratingskala oder visuellen Analogskala, der „Brief Pain Inventory (BPI)“ oder der „Neuropathic Pain Scale” erfasst. Ein anderes wichtiges patientenrelevantes Ergebnis ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die z. B. mit dem EQ-5D erfasst wird.

Wirksamkeit

In die metaanalytische Auswertung wurden 8 Studien zu chronischen Schmerzen bei Krebs (2 RCTs) oder neuropathischen Schmerzen (6 RCTs) eingeschlossen. Es wurde gerauchtes THC und Nabiximols getestet. Es werden keine Ergebnisse zu „Schmerzreduktion um mindestens 50%“ berichtet.

Im Placebo-kontrollierten Vergleich führten Cannabinoide – Nabiximols (n = 7 Studien), gerauchtes THC (n = 1 Studie) – zu einer „Schmerzreduktion von mindestens 30%“, die in 3 der Einzelstudien statistische Signifikanz erzielte (Abrams et al. 2007; Johnson et al. 2010; Serpell et al. 2014) und in der Gesamtwertung knapp keine statistische Signifikanz erzielte (OR = 1,41; 95% KI: 0,99–2,00) (Whiting et al. 2015). Die Metaanalyse (n = 6 inkludierte Studien) zeigte leichte Effekte für Nabilon in der Schmerzreduktion, die statistisch nicht signifikant wurden (OR = 1,41; 95% KI: 0,99–2,00).

Bei Medikation mit Nabiximols zeigten sich gegenüber Placebo signifikante Verbesserungen in unterschiedlichen Ergebnisparametern. Die Studienteilnehmer berichteten eine größere durchschnittliche Schmerzreduktion auf der Numerischen Rating Skala (gewichtete durchschnittliche Differenz: –0,46; 95% KI: –0,80 bis -0,11 (n = 6 Studien)), auf der „Neuropathic Pain Scale” (gewichtete durchschnittliche Differenz: –3,89; 95% KI: –7,32 bis –0,47 [n = 5 Studien]) oder den allgemeinen Eindruck einer Verbesserung (OR = 2,08; 95% KI: 1,21–3,59 (n = 5 Studien mit Nabiximols, n = 1 mit Nabilon)).

Keine statistische Signifikanz erzielen Verbesserungen im „Brief Pain Inventory (BPI) (Kurzversion)“ (Severity Composite Index: –0,17; 95% KI: –0,5–0,16 [n = 3 Studien]) oder in der Lebensqualität, die mit dem EQ-5D gemessen wurden (gewichtete durchschnittliche Differenz: –0,01; 95% KI: –0,05–0,02 [n = 3 Studien]).

Verträglichkeit und Sicherheit

Whiting et al. (2015) analysierten, ob in der Schmerztherapie eingesetzte Cannabinoide häufiger zu Nebenwirkungen führen als ein Placebo. In die Metaanalyse wurden eingeschlossen: Nabiximols (n = 7 Studien), Dronabinol (n = 1 Studie) und Ajuvenic Acid (n = 1 Studie). Das Risiko für Nebenwirkungen war in allen Interventionsgruppen höher als in den Placebo-Gruppen (OR zwischen 1,9 und 27,18). Die Ergebnisse waren in 2 der 9 Studien nicht statistisch signifikant. Whiting et al. macht keine spezifischen Analysen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und Behandlungsabbrü-

chen durch Cannabioidmedikation bei chronischen Schmerzen.

Kritische Würdigung

Im Vergleich zu anderen Übersichtsarbeiten schließt das systematische Review von Whiting et al. (2015) eine hohe Anzahl an Studien (n = 28 RCTs) zu unterschiedlichsten Arten von chronischen Schmerzen ein. Die Forschergruppe wertet jedoch nur 8 dieser Studien metaanalytisch aus. Diese widmen sich der Indikation „neuropathische Schmerzen und Krebsschmerzen".

Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit zeigen ein gemischtes Bild für medizinische Cannabinoide. Während die Schmerzreduktion um mindestens 50% nicht erfasst wurde, zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen bei der um mindestens 30%igen Schmerzreduktion, der Verbesserung im „Brief Pain Inventory" und der Lebensqualität. Dafür zeigten sich eine größere durchschnittliche Schmerzreduktion auf der Numerischen Rating-Skala und der „Neuropathic Pain Scale" sowie häufiger der allgemeine Eindruck einer Verbesserung bei Behandlung mit Cannabinoiden als bei Placebo-Gabe.

Besonders gut untersucht ist das Medikament Nabiximols bei neuropathischen Schmerzen, für dessen Wirksamkeit gegenüber Placebo sich in der Metaanalyse ein kleiner, statistisch nicht signifikanter Effekt zeigte. Positive Effekte für THC können nur aus einer Einzelstudie abgeleitet werden. Kritisch angemerkt werden muss, dass von der Forschungsgruppe um Whiting et al. (2015) zum Vergleich mit anderen wirksamen Analgetika zu weiteren Schmerzerkrankungen sowie zur Wirkung anderer Cannabinoide keine Aussage getroffen wird. Die Erkenntnisse von 20 weiteren inkludierten Studien blieben weitgehend unberücksichtigt. Evidenz für das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen der Medikation mit Nabiximols, Dronabinol oder Ajuvenic Acid ist ebenfalls vorhanden, bezieht sich aber auf die Daten von 9 inkludierten RCTs. Zu schwerwiegenden Nebenwirkungen werden in der Metaanalyse keine Aussagen gemacht.

Insgesamt zeigt sich eine Heterogenität in den randomisiert-kontrollierten Einzelstudien bei den Indikationen (Art, Dauer und Schwere der Erkrankungen), Medikation (Art, Wirkstoff, Applikationsform, Menge) sowie Outcome-Parametern. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden wurde nur im Rahmen von einer kurzen Therapiedauer erfasst. Katamnesen wurden, falls überhaupt, nach nur sehr kurzen Zeiträumen durchgeführt.

Petzke et al. (2016)

Das systematische Review mit Metaanalyse von (Petzke et al. 2016) ist die bislang größte Studie zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen. Es weist einen Evidenzgrad von 1 auf (OCEBM 2011) und hat nach ROBIS ein geringes Risiko für einen Bias (Whiting et al. 2016).

Eingeschlossen wurden 15 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 1.619 Studienteilnehmern. 8 Studien wurden in Europa, 4 in Nordamerika und 3 auf mehreren Kontinenten durchgeführt. 9 Studien wurden von Herstellern eines Cannabisprodukts und 6 Studien von öffentlichen Trägern gefördert. Die Studiendauer lag zwischen mindestens 2 und 24 Wochen. Nach Einschätzung der Forschungsgruppe um Petzke weisen 2 Studien eine geringe und 13 Studien eine mäßige methodische Qualität auf. 9 Studien wurde ein hohes Risiko für einen Verzerrungsfehler attestiert.

- Patienten: Zentraler neuropathischer Schmerz (z. B. nach Schlaganfall, MS), komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) Typ II, Human-immunodeficiency-virus- (HIV-) assoziierte periphere Neuropathie, schmerzhafte diabetische Polyneuropathie, Polyneuropathie anderer Ätiologie (z. B. toxisch durch Alkohol, Zytostatika), Phantomschmerz, postherpetische Neuralgie, postoperativer oder traumatischer neuropathischer Schmerz (peripherer Nervenschaden; Plexusschädigung), Rückenmarkverletzung, Trigeminusneuralgie. Die meisten Studien schlossen Patienten mit vorbekannten psychischen Störungen (inklusive Substanzmissbrauch) und Epilepsie aus. Alle Studien wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt.
- Interventionen: Nabiximols (n = 10 Studien), Nabilon (n = 2 Studien), Cannabis bzw. Marihuana (sog. Medizinalhanf) (n = 2 Studien) und Dronabinol (n = 1 Studie). Alle

Studien bis auf eine erlaubten die Fortführung einer bestehenden Analgetikatherapie (z. B. mit Opioiden, Antikonvulsiva und Antidepressiva). Die Studien differierten in Bezug auf den Einschluss von Patienten bezüglich Vorerfahrungen mit Cannabinoiden.

- Kontrollbedingungen: Placebo oder ein anderes aktives Medikament.
- Ergebnisvariablen: Die Wirksamkeit von Cannabinoiden wurde erfasst durch die Variablen „Schmerzreduktion um mindestens 50% bzw. 30%", „durchschnittliche Schmerzintensität", „allgemeine Besserung" (Zahl der Patienten, die eine globale starke oder sehr starke Besserung angeben) und „gesundheitsbezogene Lebensqualität" (EuroQoL-5D, Gesamtgesundheitszustand, visuelle Analogskala [VAS], EuroQoL-5D-Score; SF-36; Pain Disability Index).
  Die Verträglichkeit von Cannabinoiden wurde erfasst durch die Variablen „Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen" und „Anzahl der Patienten mit zentralnervösen Nebenwirkungen" (erfasst nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]; https://www.meddra.org/) sowie „Anzahl der Patienten mit psychiatrischen Nebenwirkungen" (erfasst nach MedDRA).
  Die Sicherheit von Cannabinoiden wurde erfasst durch die „Anzahl der Patienten mit (schwerwiegenden) Nebenwirkungen inklusive Anzahl verstorbener Patienten".
  Der Grenzwert für einen relevanten Nutzen bzw. Schaden wurde von den Autoren analog internationaler Standards (McQuay et al. 2008) durch eine „number needed to treat in order to benefit one person" (NNTB) bzw. „number needed to treat for additional harm" (NNTH) <10 gesetzt.

Wirksamkeit

Die metaanalytischen Berechnungen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden und Placebo in der Häufigkeit einer mindestens 50%igen Schmerzreduktion (RD: 0,05; 95% KI: –0,00–0,11; p = 0,07, I^2 = 44%). Cannabinoide sind jedoch dem Placebo in der Häufigkeit einer mindestens ≥30%igen Schmerzreduktion überlegen (RD = 0,10; 95% KI: 0,03–0,16; p = 0,004; n = 9 Studien mit 1.346 Teilnehmern); (NNTB): 14; 95% KI: 8–45. Sie waren auch in der Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität (SMD = –0,10; 95% KI: –0,20 bis –0,00; p = 0,05; n = 13 Studien mit 1.565 Teilnehmern) und in der Häufigkeit einer starken oder sehr starken globalen Verbesserung (RD = 0,09; 95% KI: 0,01–0,17; p = 0,02; n = 7 Studien mit 1.092 Teilnehmern; NNTB: 15; 95% KI: 8–58) überlegen. Die NNTB lagen für diese Ergebnisse über dem Grenzwert eines relevanten Nutzens (<10), die Effektstärke (SMD) im „nicht substanziellen Bereich".

Aus diesem Grund bewerten die Autoren den zusätzlichen Nutzen durch Cannabinoide als nicht klinisch relevant.

Die metaanalytischen Berechnungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden und in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SMD: 0,04 (–0,10–0,19), p = 0,58; I^2 = 58%).

Subgruppenanalysen

Es wurde untersucht, ob die Wirksamkeit von Cannabinoiden sich in einzelnen Typen von neuropathischen Schmerzen unterscheidet (z. B. zentralen oder peripheren Schmerzen sowie Schmerzen aufgrund von multipler Sklerose, Plexusverletzungen, HIV, Diabetes, Chemotherapie). Zwischen den Gruppen zeigten sich keine Unterschiede in den Ergebnisvariablen einer mindestens 50%igen und 30%igen Schmerzreduktion. Es zeigten sich jedoch Unterschiede bei der „deutlichen globalen Besserung" (p = 0,03), „gesundheitsbezogenen Lebensqualität" (p = 0,02). Eine statistisch signifikante „deutliche globale Verbesserung des Allgemeinbefindens" fand sich nur beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarkverletzung. Eine statistisch signifikante Verschlechterung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität" fand sich nur bei der Behandlung von Schmerzen bei einer chemotherapieinduzierten Polyneuropathie mit Nabiximols. Diese Aussage basiert jedoch auf einer Studie mit sehr kleinen Fallzahlen (n = 18) (Lynch et al. 2014).

Nabiximols war Placebo in der ≥30%igen Schmerzreduktion (n = 1 Studie, 26 Teilnehmer; p = 0,006) statistisch signifikant überlegen.

Keines der Cannabinoide war Placebo statistisch signifikant überlegen hinsichtlich der durchschnittlichen Schmerzreduktion, der Häufigkeit einer 50%igen Schmerzreduktion, der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen.

4 von 15 der von Petzke et al. (2016) inkludierten Studien waren öffentlich gefördert. Von diesen wurde bei 2 Studien die Medikation von einem industriellen Partner gestellt, 11 wurden durch die Industrie gesponsert. Ein geringer, statistisch signifikanter Wirkeffekt ergab sich nur für die rein industriell geförderten Studien, in denen auch die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen signifikant höher waren. Der Anteil cannabinoidnaiver Patienten in den Industriestudien war dabei kleiner.

Verträglichkeit und Sicherheit

Patienten unter Cannabinoidbehandlung brachen die Therapie häufiger wegen Nebenwirkungen ab als Patienten, die ein Placebo erhielten (RD: 0,04; 95% KI: 0,01–0,07; p = 0,009; 11 Studien mit 1.574 Teilnehmern). Die NNTH lag bei 19 (95% KI: 13–37) und wurde von den Autoren als „nicht klinisch relevant schädlich“ bewertet. Mit Cannabinoiden behandelte Patienten berichteten häufiger als mit einem Placebo behandelte über zentralnervöse Nebenwirkungen (RD: 0,38; 95% KI: 0,18–0,58; p = 0,0003; 9 Studien mit 1.304 Teilnehmern; NNTH: 3; 95% KI: 2–4) und psychiatrische Nebenwirkungen (RD: 0,11; 95% KI: 0,06–0,16; p <0,0001; 9 Studien mit 1.304 Teilnehmern; NNTH: 8; 95% KI: 7–12). Die NNTH lagen für diese Ergebnisse unter dem Grenzwert (<10). Der Schaden durch Cannabinoide wurde deshalb von den Autoren als „klinisch relevant schädlich“ eingestuft.

Es fand sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen (RD: 0,01 (−0,01–0,03), p = 0,43, I^2 = 0%).

Subgruppenanalysen

Zwischen den Gruppen zeigten sich Unterschiede bei der Häufigkeit der aufgetretenen zentralnervösen Nebenwirkungen (p <0,0001) und psychiatrischen Nebenwirkungen (p = 0,002). Eine statistisch signifikant höhere Rate an psychiatrischen Nebenwirkungen durch Cannabinoide fand sich im Placebo-kontrollierten Vergleich bei allen Subgruppen, außer beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarkverletzungen.

Eine statistisch signifikante höhere Rate an Abbrüchen wegen Nebenwirkungen durch Cannabinoide trat bei neuropathischen Schmerzen nach Rückenmarkverletzung, diabetischer Polyneuropathie und gemischten peripheren und zentralen Schmerzsyndromen auf.

Nabiximols, nicht jedoch Nabilon und Medizinalhanf, waren mit einer statistisch signifikant höheren Rate an Abbrüchen wegen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo assoziiert. Nabiximols und Nabilon, nicht jedoch Medizinalhanf, waren mit einer statistisch signifikant höheren Rate an zentralnervösen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo assoziiert.

In den Studien zum Medizinalhanf wurde Cannabis mit einem standardisierten THC-Gehalt verwendet, das von einer nationalen Behörde zur Verfügung gestellt wurde, viele Patienten hatten Vorerfahrungen mit Cannabinoiden.

Kritische Würdigung

Die methodisch-fundierte systematische Übersichtsarbeit randomisiert-kontrollierter Studien von Petzke et al. (2016) liefert eine deutlich differenziertere Analyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden, die bei Menschen mit neuropathischen Schmerzen zusätzlich zur Behandlung mit Analgetika und Koanalgetika gegeben werden, als Whiting et al. (2015). Sie schließen eine höhere Zahl von Studien in die allgemeinen Wirksamkeitsberechnungen ein und führen Subgruppenanalysen zur Art der neuropathischen Schmerzsyndrome, der Cannabinoidmedikation und der Studienfinanzierung durch. Diese haben alle eine Dauer von mehr als 2 Wochen und mindestens n = 9 Personen pro Studienarm. Positiv ist auch zu nennen, dass zusätzlich zu den statistisch relevanten Angaben über die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden auch Aussagen über deren klinisch relevanten Nutzen bzw. Schaden getroffen werden.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass Cannabinoide in der Wirksamkeit dem

Placebo geringfügig überlegen, in ihrer Verträglichkeit jedoch unterlegen sind.

Fitzcharles et al. (2016)

Fitzcharles et al. (2016) befassen sich in ihrer Übersichtsarbeit mit der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Behandlung von chronischen Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen (Fibromyalgiesyndrom, Rückenschmerz, rheumatoide Arthritis). Das systematische Review randomisiert-kontrollierter Studien weist den Evidenzgrad 1 auf (OCEBM 2011) und hat nach ROBIS (Whiting et al. 2016) ein geringes Risiko für einen Bias.

Im Rahmen der systematisch durchgeführten Literaturrecherchen wurden 4 randomisiert-kontrollierte Studien (n = 159 Teilnehmer) eingeschlossen: 2 kanadische Studien testeten Nabilon über eine Dauer von 2 Wochen, Ware et al. (2010), bzw. 4 Wochen (Skrabek et al. 2008) bei 32 bzw. 40 Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. Eine österreichische Studie testete Nabilon 4 Wochen lang bei 30 Rückenschmerzpatienten (Pinsger et al. 2006). Eine 5-wöchige Studie (Blake et al. 2006) testete Nabiximols gegenüber einem Placebo oder Amitryptylin bei n = 58 Patienten mit rheumatoider Arthritis in den USA. Zur Arthrose wurden keine Studien gefunden.

Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe um Fitzcharles et al. (2016) wies eine Studie eine hohe Qualität (geringes Risiko für einen Bias) auf (Ware et al. 2010), die anderen Studien hatten ein hohes Risiko für einen Bias. Es erfolgte eine qualitative Synthese der Studien.

- Patienten: Erwachsene Patienten, bei denen ein chronischer (Dauer: ≥ 3 Monate) muskoskelettaler Schmerz im Zusammenhang mit Fibromyalgiesyndrom, Arthrose, Rückenschmerz oder rheumatoider Arthritis auftrat. Einschlusskriterium in 3 Studien waren Patienten mit chronischen Schmerzen, die auf keine konventionelle Schmerztherapie ansprachen.
- Interventionen: Nabiximols (n = 1 Studie) (Tagesdosis: 1–6 Sprühstöße), Nabilon (Tagesdosis: 0,25–1,0 mg) (n = 3 Studien). 3 Studien erlaubten die Fortführung einer bestehenden Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika, „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARD), Opioiden oder Prednisolon. Eine Studie machte keine Angaben bezüglich der Fortführung von bestehenden Medikationen.
- Kontrollbedingungen: Placebo (n = 3 Studien), Amitriptylin (Tagesdosis: 10 oder 20 mg) (n = 1 Studie)
- Ergebnisvariablen: Basierend auf der „Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)“ (Dworkin et al. 2005) wurden „mindestens 50% Schmerzreduktion“ (substanzielle Wirksamkeit), „starke oder sehr starke Verbesserung auf der Patient Global Impression of Change Skale (PGIC)“, Verträglichkeit (Abbruchraten wegen Nebenwirkungen) und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen) als primäre Ergebnisvariablen definiert. „Mindestens 30% Schmerzreduktion“ (moderate Wirksamkeit), Müdigkeit, Schlafstörungen, Angst, Depression, Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden u. a. als sekundäre Ergebnisvariablen definiert.

Wirksamkeit

Keine Studie erfasste Aussagen der Patienten zu den primären Ergebnisvariablen „mindesten 50% Schmerzreduktion“ oder „starke oder sehr starke Verbesserungen auf der Patient Global Impression of Change Skale“. Erkenntnisse über „substanzielle Wirksamkeit“ oder „moderate Veränderungen“ der chronischen Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen können daher aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. In den Studien zeigen sich jedoch Verbesserungen durch Behandlung mit Cannabinoiden in mindestens einer erhobenen sekundären Ergebnisvariablen.

- Fibromyalgiesyndrom: Skrabek et al. (2008) berichteten größere, statistisch signifikante Verbesserungen durch Behandlung mit Nabilon in den Bereichen Schmerz, Angst und gesundheitsbezogener Lebensqualität gegenüber Placebo. Diese Verbesserungen im Vergleich mit einem Placebo konnten in einer Re-Analyse der Daten durch Fitzcharles et al. (2016) nicht bestätigt werden. Skrabek et al.

(2008) fanden keine signifikanten Verbesserungen in den Bereichen Müdigkeit und Depression zwischen den Gruppen.
In der einen Studie mit niedrigem Risiko für einen Bias von Ware et al. (2010) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Schmerzintensität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Nabilon und Amitryptylin. Dafür verbesserte sich der Schlaf in der Gruppe mit Cannabinoidehandlung signifikant im Vergleich zur Gruppe, die ein Placebo einnahm.

- Schmerzzustände in kausalem Zusammenhang mit pathologischen Zuständen des Stütz- und Bewegungsapparates: Pinsger et al. (2006) belegen in ihrer Studie Vorteile der Nabilon-Therapie gegenüber der Behandlung mit einem Placebo in verschiedenen Ergebnisvariablen, z. B. der Verringerung der durchschnittlichen Wirbelsäulenschmerzintensität, der Kopfschmerzintensität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Effekte auf Schlaf, Müdigkeit, Depression und Angst wurden nicht erfasst.
- Rheumatoide Arthritis: Blake et al. (2006) berichten eine signifikante Überlegenheit von Nabiximols in der Verbesserung von morgendlichem Schmerz bei Bewegung oder Ruhezuständen und in einer verbalen Einschätzung des aktuellen Schmerzempfindens gegenüber Placebo. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der gesamten Intensität des Schmerzempfindens und der Intensität des aktuellen Schmerzempfindens (erfasst mit einer Kurzform des McGill- Schmerzfragebogens). Die Medikation mit Nabiximols verbesserte Schlafprobleme und den Disease-Activity-Score (DAS28) (van Riel und Fransen 2005), aber nicht die morgendliche Steifheit.

Verträglichkeit und Sicherheit

In allen 4 Einzelstudien wurden milde Nebenwirkungen berichtet, die bei einer Medikation mit Cannabinoiden (plus Standardmedikation) öfter auftraten als unter Kontrollbedingungen und in einzelnen Fällen auch zu Behandlungsabbrüchen führten. Am häufigsten waren dies Beschwerden wie Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit und Schläfrigkeit. Die Cannabinoide wurden gut toleriert, nur in einem einzigen Fall traten schwerwiegende Nebenwirkung bei einer Behandlung mit Cannabinoiden auf (Pinsger et al. 2006). Dies war eine Fraktur aufgrund eines durch Schwindel ausgelösten Sturzes.

Die Medikation mit Cannabinoiden wurden von den Autoren des systematischen Reviews deshalb als „sicher" eingestuft (Fitzcharles et al. 2016).

Kritische Würdigung

Das systematische Review von Fitzcharles et al. (2016) wurde sorgfältig durchgeführt, führte jedoch wegen der geringen Anzahl der Teilnehmer und der unterschiedlichen Krankheitsbilder keine quantitative Datensynthese durch. Es wurden 4 RCTs eingeschlossen, die in früheren Übersichtsarbeiten – beispielsweise von Whiting et al. (2015) – noch nicht berücksichtigt wurden.

Die 4 Studien belegen verschiedene positive Effekte von Cannabinoiden (v. a. Sativex und Nabilon), die als „Add-on" zu einer Standardmedikation mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern, Prednisolon oder „disease-modifying anti-reumatic dugs" (DMARD) eingesetzt wurden. Die Ergebnisse einer Überlegenheit von Cannabinoiden gegenüber Kontrollsubstanzen waren in dieser therapieresistenten Patientengruppe jedoch nicht konsistent (Fitzcharles et al. 2016), und das Verzerrungsrisiko in 3 Studien hoch. Cannabinoide wurden trotz einiger unangenehmer Nebenwirkungen gut toleriert und waren sicher während der Studiendauer.

Angemerkt werden soll, dass die Studien verschiedene Ergebnismaße verwendeten, sodass die Aussagen zur Wirksamkeit von Cannabinoiden nicht direkt miteinander verglichen werden können. Keine erfasste eine „50%ige Schmerzreduktion" als höchstes Maß der Verbesserung. Der Zeitraum, in dem die Cannabinoide zu Studienzwecken getestet wurden, war kurz (2–5 Wochen). Erfahrungen über eine längerfristige Behandlung mit Cannabinoiden bei rheumatoiden Erkrankungen, die im Rahmen von qualitativ hochwertigen Studien an größeren Patientenstichproben gesammelt wurden, wären wünschenswert.

Mücke et al. (2016)

Die Autoren adressieren in ihrem systematischen Review mit Metaanalyse die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der palliativen Versorgung. Es weist einen Evidenzgrad 1 auf (OCEBM 2011) und hat ein geringes Risiko für einen Bias (Whiting et al. 2016).

Die Studie fokussiert Patienten mit einer Diagnose einer fortgeschrittenen oder endgradigen Krankheit (z. B. Tumorerkrankung, Demenz, HIV/Aids). Eingeschlossen wurden 9 RCTs mit 1561 Patienten. 5 dieser Studien testen die Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei Menschen mit Tumorerkrankungen (n = 758 Teilnehmer). Schmerzreduktion als Ergebnisvariable wurde in 2 Studien erfasst (Johnson et al. 2010; Portenoy et al. 2012).

Eine britische multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie testete über einen Zeitraum von 2 Wochen Nabiximols (n = 60), ein THC-Extrakt (n = 58) bzw. ein Placebo (n = 59) an n = 177 Patienten mit Tumorschmerzen unter Opioidtherapie (Johnson et al. 2010). Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe um Mücke et al. (2016) weist diese Studie eine geringe methodische Qualität auf.

Eine zweite multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie an Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und Tumorschmerzen unter Opioidtherapie (Portenoy et al. 2012) testete 9 Wochen lang Nabiximols in unterschiedlichen Dosierungen (niedrige Dosis: 1–4 Spraybetätigungen/Tag; mittlere Dosis: 6–10 Spraybetätigungen/Tag oder hohe Dosis: 11–16 Spraybetätigungen/Tag). Nach Mücke et al. (2016) hatte diese Studie ein mäßiges Risiko für einen Bias.

- Patienten: Erwachsene Patienten (58–66 Jahre alt) mit einer diagnostizierten, fortgeschrittenen Tumorerkrankung und Schmerzen unter Opioidtherapie.
- Interventionen: Nabiximols (Sativex) (n = 2 Studien),
- Kontrollbedingungen: Placebo (n = 2 Studien)
- Ergebnisvariablen: „Schmerzreduktion um 30% oder mehr“ auf einer numerischen Rating Scala, Verträglichkeit (Zahl der Patienten, die die Studie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abbrechen, sowie Schwindel, psychiatrische Erkrankungen und kognitive Störungen), Sicherheit (Zahl schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen). Weitere, nicht schmerzbezogene Ergebnisvariablen, wie z. B. Körpergewicht, Appetit, Übelkeit/Erbrechen, Lebensqualität werden in anderen Kapiteln dieser Expertise berichtet.

Wirksamkeit

Bei 118 von 387 Patienten (30,5%) der Cannabinoidgruppe und bei 34 von 150 Patienten der Placebo-Gruppe (22,7%) konnte eine Schmerzreduktion von mindestens 30% beobachtet werden (RD: 0,07; 95% KI: −0,01–0,16; p = 0,07). Es zeigt sich in der Metaanalyse keine statistische Überlegenheit von Cannabinoiden, jedoch ein positiver Trend gegenüber einer Behandlung mit Placebo. Werden die Einzelstudien betrachtet, dann zeigte sich bei Portenoy et al. (2012) eine signifikante „Verbesserung des durchschnittlichen täglichen Schmerzes“ bei Nabiximols gegenüber Placebo. Insbesondere bei niedriger (d. h. 1–4 Sprühstöße/Tag) oder moderater Dosierung (d. h. 6–10 Sprühstöße/Tag) war der Patientenanteil mit Analgesie größer als im Placebo. Diese Dosierungen waren besser verträglich als die höchste Dosierung (d. h. 11–16 Sprühstöße/Tag). Letztere zeigte keine signifikanten analgetischen Effekte.

Im RCT von Johnson et al. (2010) war die durchschnittliche Schmerzreduktion (gemessen auf einer Numerischen Rating Skala) signifikant größer für Nabiximols im Vergleich zum Placebo (−1,37 vs. −0,69 Punkte). In der THC-Gruppe war die Veränderung nicht signifikant (−1,01 vs. −0,69). Doppelt so viele Patienten mit Nabiximols zeigten eine „Schmerzreduktion von mehr als 30%“ seit der Basisuntersuchung als in der Placebo-Gruppe (23 [43%] vs. 12 [21%]). Zwischen der THC-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigten sich hier keine Unterschiede (12 [23%] vs. 12 [21%]).

Verträglichkeit und Sicherheit

Für diese Analysen wurden insgesamt 4 Studien mit n = 825 Tumorpatienten eingeschlossen. Bei den Tumorpatienten gab es hinsichtlich der Ver-

träglichkeit keinen signifikanten Unterschied bezüglich des berichteten Schwindels und der kognitiven Störungen zwischen Cannabinoiden und Placebo (RD: 0,03; 95% KI: −0,02–0,08; p = 0,23 bzw. RD: −0,01; 95% KI: −0,04–0,03; p = 0,69). Es bestand keine Signifikanz hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abbrachen (RD: 1,15; 95% KI: 0,80–1,6; p = 0,46; $I^{2=}0$). Hinsichtlich der Sicherheit von Cannabinoiden zeigten sich keine Unterschiede zur Placebo-Gruppe (RD: 1,12; 95% KI: 0,88–1,46; p = 0,39; $I^{2=}0$).

Kritische Würdigung

Das systematische Review von Mücke et al. (2016) wurde sorgfältig und nach hohen methodischen Standards durchgeführt. Es schließt 2 RCTs an Tumorpatienten mit therapieresistentem Schmerz ein, die in früheren Übersichtsarbeiten (Whiting et al. 2015) zwar berücksichtigt, aber gemeinsam mit neuropathischen, chronischen Schmerzen ausgewertet und interpretiert wurden.

Die Stärke des hier dargestellten Reviews liegt deshalb darin, den Nutzen von Cannabinoiden speziell für Tumorpatienten in der Palliativmedizin auszuwerten.

Die Ergebnisse zeigen nur einen „Trend" einer Überlegenheit von Cannabinoiden gegenüber Placebo, und die Studien erhoben keine „50%ige Schmerzreduktion" als höchstes Maß der Verbesserung. Trotz einiger unangenehmer Nebenwirkungen wurden Cannabinoide als „Add-on" zu einer Medikation mit Opioiden von den Krebspatienten insgesamt gut toleriert und waren sicher während der Studiendauer. Nur in einer der von Mücke et al. (2016) inkludierten Studien wurde Nabiximols eingesetzt. In dieser Studie (Johnson et al. 2010) zeigte sich ein THC: CBD (2,7 mg): (2,5 mg)-Extrakt in der Schmerzreduktion gegenüber THC und Placebo überlegen. Zwischen THC und Placebo konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Mehr qualitativ hochwertige Studien zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von synthetischen und pflanzlichen Cannabinoiden zur Behandlung von Tumorpatienten in der Palliativmedizin sind notwendig, um die aktuelle Erkenntnislage zu verbessern.

Deshpande et al. (2015)

Das systematische Review von Deshpande et al. (2015) untersucht Wirksamkeit, Dosierung, adverse Effekte und spezifische Indikationen von medizinischem Cannabis mit kontrolliertem THC-Gehalt bei Patienten mit chronischen, nicht krebsbedingten, neuropathischen Schmerzen. 4 der 6 Studien untersuchten gezielt Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Das Review weist einen Evidenzgrad 1 auf (OCEBM 2011) und hat ein geringes Risiko für einen Bias (ROBIS; Whiting et al. 2016).

Es wurden insgesamt 6 RCTs inkludiert, n = 226 Erwachsene mit chronischen neuropathischen Schmerzen (im Alter zwischen 45 und 50 Jahren) wurden randomisiert. 189 Erwachsene mit chronischen neuropathischen Schmerzen wurden identifiziert (Ellis et al. 2009; Ware et al. 2010; Abrams et al. 2007; Wilsey et al. 208, 2013; Corey-Bloom et al. 2012). 2 dieser Studien fokussierten auf die HIV-assoziierte Neuropathie (Abrams et al. 2007; Ellis et al. 2009), 1 Studie auf posttraumatische Neuropathie (Ware et al. 2010) und 2 Studien auf gemischte neuropathische Schmerzen (Wilsey et al. 2008; Wilsey et al. 2013). Ein RCT untersuchte die Wirkung von Cannabinoiden bei der Behandlung von MS-Patienten (Corey-Bloom et al. 2012). In dieser Studie war „Schmerz" als sekundäre Ergebnisvariable betrachtet worden.

Alle Studien, bis auf die von Corey-Bloom et al. (2012), wurden von Deshpande et al. (2015) mit der der Jadad-Skala (Jadad et al. 1996) bewertet und als „methodisch hochwertig" eingestuft (mindestens 3 von 5 Punkten).

- Patienten: Patienten mit nicht krebsbedingten chronischen Schmerzen: HIV-assoziierte Neuropathie (n = 2), posttraumatische Neuropathie (n = 1), gemischte neuropathische Schmerzen (n = 2), Schmerzen bei multipler Sklerose (spastische und neuropathische Schmerzen gemischt) (n = 1).
- Interventionen: THC (zwischen 1,875 mg und 34 mg/Tag) zusätzlich zu einer Medikation mit Opioiden, Antikonvulsiva oder Antidepressiva. In 3 Studien Applikation als Cannabiszigarette, in 3 Studien als alkoholisches Extrakt über Pfeife oder Vaporisator. Behandlungsphasen

für die jeweiligen Konzentrationen waren maximal 5 Tage, zum Teil einmalige Applikation.
- Kontrollbedingungen: Placebo.
- Ergebnisvariablen: Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS), Patient's Global Impression of Change (PGIC), (Melzack 1975), die „Body-Pain"-Subskala des Medical Outcome Study Short (SF-36) (Ware und Maruish 1999) und die Numerische Rating-Skala (NRS).

Wirksamkeit

Es werden keine Ergebnisse zu „Schmerzreduktion um mindestens 50%" berichtet. Alle 6 inkludierten Einzelstudien zeigten dennoch Verbesserungen bei mindestens einer schmerzbezogenen Ergebnisvariablen. Ware et al. (2010) berichteten bei Patienten mit chronischen Schmerzen aufgrund einer posttraumatischen Neuropathie einen nicht signifikanten Unterschied von 0,7 Punkten (95% KI: 0,02–1,4) in den durchschnittlichen Schmerzwerten auf der Visuellen Analogskala zwischen der Placebo-Gruppe (Mittelwert: 6,1) und der 9,4%-THC-Interventionsgruppe (Mittelwert: 5,4). In der 2,5%- und der 6,0%-Gruppe zeigten sich geringere Verbesserungen in den Schmerzwerten (Mittelwert: 5,9 bzw. 6,0).

Für Patienten mit neuropathischen Schmerzen berichten Wilsey et al. (2008) für die Cannabinoidgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung für die Schmerzreduktion im Zeitverlauf (eine Verbesserung von 0,0035 Punkten auf der Visuellen Analogskala pro Minute). In der analgetischen Wirkung wurde ein Deckeneffekt bei einer höheren THC-Konzentration (7%) im Vergleich zur niedrigeren (3,5%) gefunden.

In einer späteren Studie an Patienten mit neuropathischen Schmerzen berichten Wilsey et al. (2013) ähnliche Ergebnisse bei der Anwendung von vaporisiertem medizinischem Cannabis in 2 unterschiedlichen Dosierungen. Insgesamt 61% der Patienten mit niedrig dosierten Cannabismedikamenten (1,29%), 57% der Patienten mit mittelstarken Cannabismedikamenten (3,5%) und 26% der Patienten in der Placebo-Gruppe berichteten eine mindestens 30% Schmerzreduktion auf der Visuellen Analogskala. Die analgetischen Effekte der niedrig und mittelstark dosierten THC-Medikamente waren äquivalent.

Auch in der Studie von Corey-Bloom et al. (2012) an MS-Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Reduktion der Schmerzwerte auf der Visuellen Analogskala zwischen der Interventionsgruppe und der Placebo-Gruppe. Das Ausmaß des Schmerzes dieser Klientel zu Therapiebeginn war jedoch niedrig (Placebo-Gruppe: 14,51; 95% KI: 9,16–21,75; Interventionsgruppe: 16,61; 95% KI: 10,79–24,93).

Eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen bei HIV berichten auch Abrams et al. (2007) sowie Ellis et al. (2009). Hier berichteten 46% bzw. 52% der Patienten in der Interventionsgruppe und 18% bzw. 24% der Patienten in der Kontrollgruppe von einer signifikanten Schmerzreduktion.

Verträglichkeit und Sicherheit

In allen Studien traten während der kurzen Medikation mit Cannabis (Maximum: 5 Tage) leichte Nebenwirkungen signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Dies waren neurologische oder psychiatrische Beschwerden (wie z. B. Kopfschmerzen, Dysphorie, Konzentrationsmangel) (Ware et al. 2010) oder Sedierung, Verwirrung und Schwindel, berichtet Abrams et al. (2007). Auch psychoaktive Symptome wurden berichtet, wie z. B. „high sein", „Rauscherleben" oder „sich beeinträchtigt fühlen" (Wilsey et al. 2008). Diese Nebenwirkungen traten auch bei Benutzung eines Vaporizers und Cannabis mit geringem THC-Gehalt auf (z. B. bei 1,29% oder 3,53%) (Wilsey et al. 2008). Die Effektstärken für die psychoaktiven Outcomes waren jedoch niedrig. In keiner der 6 Studien wurden schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet.

Kritische Würdigung

Diese methodisch sehr gut durchgeführte Übersichtsarbeit liefert Belege aus 6 Einzelstudien für die grundsätzliche Wirksamkeit von Cannabinoiden (THC als geräuchtes/vaporisiertes Cannabis), die als Adjunkt zu ihrer Therapie mit Analgetika und Koanalgetika an Patienten mit neuropathischen Schmerzen verabreicht wurden. Sie berich-

ten, dass insbesondere sehr niedrig dosiertes Cannabis (<34 mg THC-Gehalt/Tag) wirksam war, eine Erhöhung der Dosis brachte keinen zusätzlichen Effekt.

Deshpande et al. (2015) kritisieren die kurze Dauer der Studien und fordern mehr Erkenntnisse über deren längerfristige Anwendung sowie die Verwendung von international gebräuchlichen Skalen zur Schmerzreduktion (z. B. eine Verbesserung von mindestens 2 Punkten auf der 10-stufigen Schmerzskala oder eine Verbesserung des Schmerzes um mindestens 50% oder 30%).

Jawahar et al. (2013)

Das systematische Review von Jawahar et al. (2013) befasst sich mit Möglichkeiten der pharmakologischen Schmerztherapie bei Patienten mit einer diagnostizierten multiplen Sklerose. Es weist einen Evidenzgrad 1 auf (OCEBM 2011) und hat ein geringes Risiko für einen Bias (ROBIS; Whiting et al. 2016).

Es wurden insgesamt 15 RCTs inkludiert, 4 zum Thema „Cannabinoide". Unter diesen fanden sich 2 RCTs (Evidenzgrad 1) (Rog et al. 2005; Wade et al. 2004) und 1 RCT (Evidenzgrad 3) (GW Pharmaceuticals, nicht publiziert), die jeweils Nabiximols gegenüber einem Placebo testeten. Eine weitere Studie (Evidenzgrad 3) (Svendsen et al. 2004) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dronabinol gegenüber einem Placebo.

- Patienten: Patienten mit einer diagnostizierten multiplen Sklerose.
- Interventionen: Nabiximols (n = 3 Studien) oder Dronabinol (n = 1 Studie) werden zusätzlich zu einer Medikation mit Opioiden verabreicht.
- Kontrollbedingungen: Placebo.
- Ergebnisvariablen:
  Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS), Patient's Global Impression of Change (PGIC), McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack 1975), die „Body-Pain"-Subskala des Medical Outcome Study Short (SF-36) (Ware und Maruish 1999) und die numerische Rating-Skala (NRS).

Ergebnisse

Keine der inkludierten Studien berichtet Ergebnisse zu „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%". 3 Studien testeten Nabiximols bei dieser Patientengruppe. 2 Studien an Patienten mit zentralen Schmerzen bei multipler Sklerose berichten signifikante Verbesserungen der Schmerzwerte durch Nabiximols im Vergleich zum Placebo. Bei Rog et al. (2005) zeigte sich nach 5-wöchiger Medikation mit Nabiximols (bis zu 48 Sprühstöße/48 Stunden, = 129,6 mg THC/120 mg CBD) eine durchschnittliche Verbesserung auf der 11-stufigen Schmerzskala von –2,73 (Standardabweichung: 1,9) in der Cannabinoidgruppe bzw. von –1,41 (Standardabweichung: 1,7) (Cohen's d: –0,61; 95% KI: –1,10 bis –0,12).

Dieser Effekt zeigte sich auch in der zweiten Studie (GW Pharmaceuticals, nicht publiziert), in der Patienten mit zentralen Schmerzen über 14 Wochen lang Nabiximols (8–12 Sprühstöße/Tag) erhielten (Cohen's d: –0,13).

In der dritten Studie (Evidenzgrad 1) (Ware et al. 2010) wurde Nabiximols an Patienten verabreicht, die an Spastizität, Spasmen, Blasenbeschwerden, Tremor und/oder nicht-muskuloskelettalem Schmerz litten. In dieser Studie wurde keine signifikante Verbesserung des Schmerzerlebens im Vergleich zu Placebo berichtet (Cohen's d: 0,93; 95% KI: 0,60–1,26).

Eine dänische Studie (Evidenzgrad 4) (Svendsen et al. 2004) testete Dronabinol (maximale Dosis: 10 mg/Tag) über einen Zeitraum von 15–21 Tagen lang an 24 Patienten mit zentralen Schmerzen. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung durch Behandlung mit Dronabinol auf der Schmerzskala im Vergleich zu Placebo (Cohen's d: –0,6).

Die metaanalytischen Berechnungen von Jawahar et al. (2013) fassen die 3 Studien zu Nabiximols mit insgesamt 565 Studienteilnehmern zusammen und zeigen eine gepoolte Effektstärke von 0,08 (95% KI: –0,74–0,89). Die in den Einzelstudien belegten Erfolge in der Schmerzreduktion erzielten in der Metaanalyse dieses Reviews eine geringe, nicht signifikante Effektstärke.

Verträglichkeit und Sicherheit

In allen 4 Einzelstudien traten ähnliche Nebenwirkungen auf: Schwindelgefühl war das am häufigsten berichtete unangenehme Symptom in allen Studien. Es wurde von 20–58% der Teilnehmer in der Interventionsgruppe berichtet. Andere adverse Wirkungen waren Benommenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen. In einer der Nabiximols-Studien (Wade et al. 2004) wurde von 26% der Teilnehmer in der Interventionsgruppe bzw. 23% der Teilnehmer in der Placebo-Gruppe ein „Brennen" an der Applikationsstelle des Mundsprays berichtet. Jawahar et al. (2013) diskutieren, dass diese unangenehme Nebenwirkung durch die Ethanol-Rezeptur der beiden Mundsprayprodukte verursacht wurde. In den beiden späteren Studien wurden vermutlich besser verträgliche Rezepturen entwickelt, das Symptom wurde nicht mehr von den Patienten berichtet.

Kritische Würdigung

Diese methodisch sehr gut durchgeführte Übersichtsarbeit liefert Belege aus 3 Einzelstudien (eine mit sehr hoher Studienqualität, Evidenzgrad 1) für die Wirksamkeit von Cannabinoiden (Nabiximols und Dronabinol) bei MS-Patienten mit zentralen Schmerzen ohne Spastizität. Die analgetischen Effekte durch Cannabinoide zeigten sich nicht in der Einzelstudie an MS-Patienten mit Schmerzen und Spastizität. Die Medikation mit Opioiden war in allen Studien erlaubt. Obwohl Nebenwirkungen bei der Cannabinoidmedikation auftraten, waren diese eher mild. Die Cannabinoide wurden in allen Studien insgesamt gut vertragen.

Hochwertige Studien an größeren Stichproben und längerer Studiendauer werden gefordert, um die differenziellen Effekte von Cannabinoiden bei MS-Patienten mit unterschiedlichen Schmerztypen gezielter erforschen zu können.

Martin-Sanchez et al. (2009)

Die Gruppe um Martin-Sanchez untersuchte in ihrer Metaanalyse die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von cannabishaltigen Medikamenten bei Menschen mit chronischen Schmerzen unterschiedlichen Ursprungs (z. B. Krebs, multiple Sklerose, andere Erkrankungen). Die Arbeit weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad 1 auf und hat nach ROBIS (Whiting et al. 2016) ein geringes Risiko für einen Bias.

Eingeschlossen wurden 18 doppelt oder dreifach verblindete, randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 809 Studienteilnehmern. Außer in 2 Studien wurden Informationen zur Medikation mit Analgetika während der Interventionsphase berichtet. Nach Einschätzung der Forschungsgruppe weisen 14 RCTs ein hohes, 2 RCTs ein niedriges Risiko und weitere 2 RCTs ein sehr niedriges Risiko für einen Bias auf.

- Patienten: Chronische Schmerzen (d. h. mit konstanten oder intermittierenden Schmerzen, die mindestens schon seit 6 Monaten bestehen) pathologischen oder traumatischen Ursprungs (z. B. Krebs, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, „chronic upper motor neuron syndrome", andere Erkrankungen).
- Interventionen: Cannabismedikamente, die das Cannabinoid Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9-Tetrahydrocannabinol; THC) oder Extrakte von der Pflanze oder den aktiven Wirkstoff enthalten oder mit anderen Cannabinoiden kombiniert werden (z. B. Cannabidiol). Synthetische Derivate von THC (wie z. B. Dronabinol, Nabilon, Benzopyranoperidine) wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Dauer der Medikation variierte zwischen 3 Tagen und 12 Wochen (Mittelwert: 25 Tage).
- Kontrollbedingungen: Behandlung mit einem Placebo.
- Ergebnisvariablen:
  Die „Verbesserung der Schmerzintensität" wurde durch Visuelle Analog-Skalen (VAS) erfasst. Für unerwünschte Wirkungen der Cannabismedikamente wurden Odds Ratios und „number needed to harm" (NNH) in den Bereichen „zentrales Nervensystem" und „gastrointestinales System" berechnet.

Wirksamkeit

7 Berichte von 6 Studien (Noyes et al. 1975b; Wade et al. 2003; Rog et al. 2005; Noyes et al. 1975a; Staquet et al. 1978; Wissel et al. 2006) wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Keine der inkludierten Studien berichtet Ergebnisse zu „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%". Die Stu-

dien belegen jedoch eine größere Abnahme der „Schmerzintensität" durch Cannabismedikamente im Vergleich zu Placebo. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) betrug –0,61 (–0,84 bis –0,37) mit statistischer Homogenität (I^2 = 0,0%; p = 0,50), wobei die Effekte zugunsten der Intervention mit Cannabis ausfielen.

Verträglichkeit und Sicherheit

Im Bereich des zentralen Nervensystems wurde ein erhöhtes Risiko für folgende Nebenwirkungen durch Cannabismedikamente gefunden:

- Stimmungsveränderung (Euphorie) (OR = 4,11; 95% KI: 1,33–12,72; NNH: 8 [5–19]),
- Stimmungsveränderung (Dysphorie): (OR = 2,56; 95% KI: 0,66–9,92; NNH: 29 [16–253]),
- Wahrnehmungsänderungen (unscharfe Sicht, visuelle Halluzinationen, Tinnitus, Orientierungslosigkeit, Dissoziation, akute Psychose) (OR = 4,51 (3,05–6,66), NNH: 7 [6–9]),
- motorische Funktionsstörungen (Sprachstörungen, Ataxie, Muskelzittern, Taubheit) (OR = 3,93 (2,83–5,47), NNH: 5 [4–6]),
- veränderte kognitive Funktionen (Einschränkung im Gedächtnis, Aufmerksamkeitsstörungen, Gedankenabbrüche) (OR = 4,46 (2,37–8,37), NNH: 8 [6–12]).

Für den Bereich „gastrointestinales System" werden in der Publikation keine quantitativen Daten berichtet, obwohl es durch Cannabismedikamente zu Übelkeit, Erbrechen, Appetitzunahme, trockenem Mund, Störung des Geschmacksempfindens, abdominalen Schmerzen, Dyspepsie und Diarrhö gekommen sei. Als Grund dafür wurde eine „erhebliche Heterogenität" zwischen den Studien genannt.

Die Autorengruppe macht keine Aussagen zur „Sicherheit" von Cannabinoiden.

Kritische Würdigung

Die methodisch sehr gute Metaanalyse von Martin-Sanchez et al. (2009) belegt eine moderate, positive Wirksamkeit von Cannabismedikamenten in der Reduktion von chronischen Schmerzen. Da die durchschnittliche Behandlungszeit mit Cannabinoiden bei 25 Tagen liegt, werden die Effekte als „kurzfristig" eingestuft.

Die Autoren identifizierten eine um den Faktor 4 größere Häufigkeit der Nebenwirkungen Euphorie, Wahrnehmungsänderungen, motorische Funktionsstörungen, veränderte kognitive Funktionen bei Cannabismedikamenten im Vergleich zur Placebo-Behandlung. Die NNH ist bei motorischen Funktionsstörungen am niedrigsten (NNH: 5). Das bedeutet, dass bei 5 Patienten, die mit einem Cannabismedikament therapiert werden, im statistischen Mittel ein zusätzlicher Patient im Vergleich zu Placebo eine solche Nebenwirkung zeigt. Diese Zahl ist bei Veränderung der Wahrnehmung, Stimmung und Kognition etwas höher (NNH: 7 bzw. 8). Dysphorische Stimmungsveränderungen erzielten keine statistische Signifikanz.

Kritisch angemerkt werden muss, dass die Autorengruppe nicht zwischen „Verträglichkeit" und „Sicherheit" von Cannabinoiden unterschied. Der Ausprägungsgrad der berichteten Nebenwirkungen wurde nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden erwähnt, aber nicht in der Publikation dargestellt.

Die inkludierten Einzelstudien waren heterogen hinsichtlich Art und Ursache der behandelten Schmerztypen, des Alters der Teilnehmer sowie der Dauer und Dosierung der Cannabismedikamente. Teilweise war die Medikation mit Analgetika erlaubt, teilweise nicht. Schmerzreduktion wurde meist über Veränderung auf der visuellen Analogskala erfasst, nur in einer Studie wurde die dichotomisierte Variable „mindestens 50% Schmerzreduktion" als „härteres" Ergebnismaß verwendet. Bei der Interpretation der dargelegten Evidenz muss berücksichtigt werden, dass Martin-Sanchez et al. (2009) bei 14 der 18 eingeschlossenen RCTs ein großes Risiko für einen Bias annahmen, was die Datenvalidität der Einzelstudien einschränkt.

Iskedjian et al. (2007)

Iskedjian et al. (2007) befassen sich in ihrer Metaanalyse mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabisarzneimitteln bei neuropathischen Schmerzen und multipler Sklerose. Es weist nach

OCEBM (2011) Level 1 auf, das Risiko für einen Bias ist unklar (Whiting et al. 2016).

Eingeschlossen wurden 7 randomisierte, doppelt verblindete RCTs (Berman et al. 2004; Karst et al. 2003; Rog et al. 2005; Svendsen et al. 2004; Wade et al. 2003, 2004; Dempster 2003), die von der Autorengruppe alle mit „sehr guter methodischer Qualität“ bewertet wurden (Jadad-Kriterien; Jadad et al. (1996)). In die Metaanalyse wurden 298 Teilnehmer inkludiert.

- Patienten: Neuropathischer Schmerz (n = 3) oder Schmerz bei multipler Sklerose (n = 4).
- Interventionen: Nabiximols (n = 4), Cannabidiol (n = 5), Dronabinol (n = 3) über 1–6 Wochen
- Kontrollbedingungen: Placebo oder andere aktive Medikamente.
- Ergebnisvariablen: „Verbesserung der Schmerzintensität“ erfasst durch eine Visuelle Analog-Skala (VAS) mit 11 Punkten (Skala: 0–10), Auftreten von adversen Ereignissen.

Ergebnisse

Keine der inkludierten Studien berichtet Ergebnisse zu „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%“. Durch das Nabiximols kam es zu einer durchschnittlichen Schmerzreduktion von 1,7 Punkten (± 0,7 Punkte) (p = 0,018), durch Cannabidiol von 1,5 Punkten (± 0,7 Punkte) (p = 0,044), durch Dronabinol von 1,5 Punkten (± 0,6 Punkten) (p = 0,013) und somit insgesamt zu einer Schmerzreduktion von 1,6 Punkten (± 0,4 Punkten) (p <0,001). Die Behandlung mit einem Placebo führte ebenfalls zu einer Schmerzreduktion von 0,8 Punkten (p = 0,023). Mit einem Unterschied in der Effektstärke von 0,8 Punkten (± 0,4 Punkten) (p = 0,029) waren die Cannabismedikamente dem Placebo überlegen.

Verträglichkeit und Sicherheit

Die häufigste berichtete Nebenwirkung der Cannabinoide ist Schwindel (Anteil der Teilnehmer: 35% in Cannabinoidgruppe; 10,1% Placebo). Der Anteil an Abbrechern wegen adverser Ereignisse war in beiden Gruppen gleich (Cannabinoide: 5,5%, Placebo: 5,1%). Das Review macht keine Aussage zu schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Kritische Würdigung

Die Metaanalyse belegt grundsätzlich eine positive Wirksamkeit von Cannabismedikamenten bei neuropathischen Schmerzen und MS-bedingten Schmerzen im Vergleich zu Placebo. Wie lässt sich die Größe der Schmerzreduktion bei der Cannabinoid- bzw. Placebo-Behandlung (um durchschnittlich 1,6 bzw. 0,8 Punkte auf der 11-Punkte-Skala) klinisch interpretieren? Iskedjian et al. (2007) erläutern, dass sie die Schmerzreduktion um 2 Punkte als „klinisch relevant“ und eine Reduktion um 1,5 Punkte als „kleinsten wahrnehmbaren Unterschied im Schmerzempfinden“ definieren. Auf dieser Grundlage sind die Gesamteffekte der Intervention als „wahrnehmbar“ und annähernd „klinisch relevant“ einzustufen. Betrachtet man das Delta von 0,8 Punkten zwischen Placebo und Cannabinoiden, ist der Effekt nicht mehr relevant.

In den Einzelstudien wurden keine „härteren“ Erfolgsmaße, wie z. B. Schmerzreduktion um mindestens 30% oder 50%, verwendet.

Positiv anzumerken ist, dass die Metaanalyse auf methodisch als „gut“ bewerteten Studien basiert, aber einige methodische Unklarheiten besitzt: Die Metaanalyse differenziert nicht zwischen Schmerzdauer und Schmerzursachen (neuropathischen Schmerzen bzw. multiple Sklerose), Daten von Subgruppenanalysen (z. B. für einzelne Medikamente) werden nicht publiziert bzw. divergieren. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden nicht publizierte Studien abgelehnt, eine unpublizierte Studie des Sponsors wurde jedoch aufgenommen. Darüber hinaus kamen Whiting und Kollegen (2015) zu einer deutlich schlechteren methodischen Bewertung von 4 der 7 Studien, denen ein hohes bzw. unklares Risiko für einen Bias attestiert wurde.

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

- *Aktive Vergleichsmedikation:* Es liegen sehr wenige Vergleichsstudien von Cannabinoiden mit anderen Analgetika vor. Deshalb sollen Cannabinoide im kontrollierten Vergleich nicht nur gegenüber einem Placebo, sondern vor allem gegenüber etablierten Analgetika mit nachgewiesener Wirkung (z. B. Opioiden, Antidepressiva, Antikonvulsiva) bzw. mit

empfohlenen First- und Second-line-Medikamenten erfolgen.

- *Dosis:* In den Studien wird ein sehr bereiter Bereich an Cannabinoiddosierungen eingesetzt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit in den Einzelstudien sind unterschiedlich. Auch liegen Informationen über einen möglichen Deckeneffekt der Cannabinoide vor (insbesondere für medizinisches Cannabis). Die Dosis-Wirkungs-Relation sollte deshalb näher untersucht werden.
- *Unerwünschte Wirkungen:* Alle Studien belegen, dass unerwünschte Wirkungen bei Cannabismedikamenten in klinisch relevanter Häufigkeit und Intensität auftreten können. Auch hier sollten zukünftige Studien dazu beitragen, Informationen über die am besten verträgliche Dosis zu generieren.
- *Differenzielle Indikation:* Es fehlen Erkenntnisse darüber, welches Cannabismedikament bei welchen Schmerztypen am wirksamsten ist (Art, Dauer und Schwere der Erkrankungen).
- *Langfristige Effekte:* In bisherigen Studien sind Cannabinoide über einen kurzen Zeitraum getestet worden (Dauer: einige Tage bis mehrere Monate). Da Erkenntnisse über die längerfristigen Effekte von Cannabinoiden in der Schmerztherapie vollständig fehlen, sind Studien wünschenswert, in denen Schmerzpatienten die Therapie über einen längeren Zeitraum erhalten und katamnestisch hinsichtlich Schmerzreduktion, Funktionalität, Lebensqualität sowie unerwünschten oder schwerwiegenden Nebenwirkungen untersucht werden.
- *Einbindung in den multimodalen Kontext:* Aktuelle Leitlinien fordern die Bedeutung der Behandlung chronischer Schmerzen im biopsychosozialen Kontext und den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte. Dies gilt explizit auch für Medikamente. Der Effekt einer Behandlung mit Cannabinoiden auf die Wirksamkeit und Akzeptanz dieser Konzepte muss geprüft werden.
- *Schmerzklassifikation:* Um spezifische Aussagen für Patientengruppen treffen zu können, sollte die Wirksamkeitserprobung von Cannabinoiden an präzise definierten Typen von chronischen Schmerzen erfolgen (z. B. einzelne neuropathische Schmerzsyndrome, Krebserkrankungen, multiple Sklerose differenziert nach Schmerzmechanismus, rheumatische Erkrankungen). Die Klassifikation der Schmerzarten soll nach internationalen Standards erfolgen (Merskey und Bogduk 2013).
- *Ergebnismaße:* Für die Erfassung der analgetischen Wirkung (d. h. Schmerzreduktion) sollten internationale, konsentierte Maße umgesetzt werden (z. B. Vorschläge der IMMPACT-Gruppe) (Dworkin et al. 2005). Um eine „substanzielle Verbesserung“ zu erfassen, sollte die „Schmerzreduktion von ≥50%“ (Visuelle Analogskala) erhoben werden. Um eine „moderate Verbesserung“ zu erfassen, sollte die „Schmerzreduktion von ≥30%“ (Visuelle oder Numerische Analogskala) erhoben werden.
- *Studienqualität:* Insgesamt sind RCTs von methodisch sehr guter Qualität und niedrigem Risiko für einen Bias wünschenswert. Bei der Studiendurchführung sollen die CONSORT-Kriterien umgesetzt werden (http://www.consort-statement.org).
- *Subgruppenanalyen:* Subgruppenanalysen von Patienten mit und ohne Vorerfahrungen mit Cannabis zu Freizeitzwecken sind notwendig, um mögliche Unterschiede in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit zu entdecken. Die Studien mit Medizinalhanf aus den USA und Kanada haben einen hohen Anteil von cannabiserfahrenen Patienten.

Es fehlen qualitativ hochwertige Studien zur Wirksamkeit von Medizinalhanf in der Behandlung von chronischen Schmerzen.

4.1.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 4.1 – Cannabinoide und chronische Schmerzen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen?

Alle 8 Übersichtsarbeiten, die im Rahmen dieser Expertise ausgewertet wurden, fanden überwiegend schwache positive Belege für die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen. Getestet wurden Cannabismedikamente, die Medizinalhanf (mit unterschiedlichem THC-Gehalt) oder Extrakte der Hanfpflanze (THC und/oder Cannabidiol) enthielten. Synthetische Derivate von THC (Nabilon) wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Cannabinoide wurden in der Regel zusätzlich zu einem Standardanalgetikum verabreicht und im kontrollierten Vergleich gegenüber einem Placebo getestet.

Es liegen so gut wie keine Vergleichsstudien von Cannabinoiden mit etablierten Analgetika mit nachgewiesener Wirkung (z. B. Opioiden) vor. Die Dauer der Medikation variierte zwischen wenigen Tagen und mehreren Monaten.

Das „härteste" Ergebniskriterium – eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion auf der Visuellen Analogskala – wurde insgesamt selten erfasst. Petzke et al. (2016) fanden in ihrer Literaturrecherche Einzelstudien, die dieses Ergebnismaß verwendeten und werteten die Studien metaanalytisch aus. Die Ergebnisse zeigen keine Überlegenheit der Cannabinoide zum Placebo bei Menschen mit neuropathischen Schmerzen. Das Ergebniskriterium einer mindestens 30%igen Schmerzreduktion erzielte in den gepoolten Analysen teilweise eine statistische Signifikanz (Petzke et al. 2016), teilweise nicht (Whiting et al. 2015).

Martin-Sanchez et al. (2009) untersuchen in ihrer Metaanalyse die Wirksamkeit von cannabishaltigen Medikamenten bei einer sehr heterogenen Gruppe von Patienten mit chronischem Schmerz. Die 7 metaanalytisch ausgewerteten Studien (von insgesamt 18 inkludierten Studien) zu chronischen Schmerzen unterschiedlichen Ursprungs (z. B. Krebs, multiple Sklerose, andere Erkrankungen) belegen eine größere Verbesserung der „Schmerzintensität" durch Cannabismedikamente im Vergleich zu Placebo. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) betrug –0,61 (–0,84 bis –0,37) mit statistischer Homogenität (I^2 = 0,0%; P = 0,0). Mit Ausnahme von einem systematischen Review (Iskedjian et al. 2007) erzielten alle in der methodischen Bewertung den höchsten Evidenzgrad. Den randomisiert-kontrollierten Studien wurde in den systematischen Reviews häufig eine niedrige methodische Qualität bei gleichzeitig unklarem oder großem Risiko für einen Bias attestiert. Weitere Zielvariablen konnten eine subjektive Verbesserung aus Sicht der Patienten belegen. Bezüglich eines möglichen Vorteils von Cannabisblüten gegenüber cannabinoidhaltigen Fertigarzneimitteln oder vice versa gibt die aktuelle Studienlage bisher keine ausreichenden Informationen.

Aufgrund der Vielzahl an Einzelstudien und der teilweise inkonsistenten Befundlage (bei vielen verschiedenen verwendeten Ergebnisparametern) kann die Konfidenz in die Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft werden.

Alle Übersichtsarbeiten berichten konsistent, dass bei der Behandlung mit Cannabinoiden vor allem zentralnervöse Nebenwirkungen auftreten können und diese signifikant häufiger sind als bei Placebo (Whiting et al. 2015; Deshpande et al. 2015; Petzke et al. 2016; Fitzcharles et al. 2016). Aufgrund der guten Studienlage und der konsistenten Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als hoch eingestuft. Nur bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen (Mücke et al. 2016) zeigte sich kein Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo. Die Metaanalyse von Martin-Sanchez et al. (2009) identifizierte eine um den Faktor 4 größere Häufigkeit der Nebenwirkungen „Euphorie", „Wahrnehmungsänderungen (d. h. unscharfe Sicht, visuelle Halluzinationen, Tinnitus, Orientierungslosigkeit, Dissoziation, akute Psychose)", „motorische Funktionsstörungen" (Sprachstörungen, Ataxie, Muskelzittern, Taubheit), „veränderte kognitive

Funktionen“ (Einschränkung im Gedächtnis, Aufmerksamkeitsstörungen, Gedankenabbrüche) bei Cannabismedikamenten im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

- Es wurde kein erhöhtes Risiko für eine dysphorische Stimmungsveränderung gefunden.
- Die NNH ist bei „motorischen Funktionsstörungen“ am niedrigsten (NNH: 5). Das bedeutet, dass bei 5 Patienten, die mit einem Cannabismedikament therapiert werden, im statistischen Mittel ein zusätzlicher Patient im Vergleich zu Placebo eine solche Nebenwirkung zeigen wird.
- Diese Zahl ist bei „Veränderung der Wahrnehmung, Stimmung und Kognition“ etwas höher (NNH: 7 bzw. 8).
- „Dysphorische Stimmungsveränderungen“ erzielten keine statistische Signifikanz.

Kritisch angemerkt werden muss, dass der Ausprägungsgrad der berichteten Nebenwirkungen bei den Analysen nicht berücksichtigt ist. Für den Bereich „gastrointestinales System“ (Übelkeit, Erbrechen, Appetitzunahme, trockener Mund, Störung des Geschmacksempfindens, abdominale Schmerzen, Dyspepsie und Diarrhöe) werden von Martin-Sanchez et al. (2009) keine quantitativen Daten berichtet.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war auch in der Metaanalyse von Whiting et al. (2015) konsistent in den Interventionsgruppen größer als in der Placebo-Gruppe. In ihrer Metaanalyse zeigt sich eine mindestens doppelte bis 27-fach erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Therapie mit Cannabinoiden (Nabiximols: n = 7 Studien, Dronabinol: n = 1 Studie, Ajuvenic Acid: n = 1 Studie) im Vergleich zu Placebo (OR zwischen 1,9 und 27,18). Die Ergebnisse wurden in 2 der 9 Studien statistisch nicht signifikant.

Die Datenlage zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist inkonsistent. Eine große Metaanalyse findet mehr Abbrüche bei Cannabinoidbehandlung als bei Placebo (Petzke et al. 2016), 3 Reviews mit z. T. kleiner Fallzahl fanden keine Unterschiede (Iskedjian et al. 2007; Fitzcharles et al. 2016; Mücke et al. 2016), 4 machen hierzu keine Aussagen (Jawahar et al. 2013; Martin-Sanchez et al. 2009; Deshpande et al. 2015; Whiting et al. 2015).

Die ausgewerteten Studien liefern keine Evidenz für schwerwiegende Nebenwirkungen. Wenn überhaupt, wurden diese nur in Einzelfällen berichtet (Fitzcharles et al. 2016; Petzke et al. 2016). In 4 der Arbeiten traten schwerwiegende Nebenwirkungen bei Cannabinoiden nicht häufiger auf als bei Placebo (Petzke et al. 2016; Fitzcharles et al. 2016; Mücke et al. 2016; Deshpande et al. 2015). 4 Reviews machen keine Aussagen dazu (Martin-Sanchez et al. 2009; Iskedjian et al. 2007; Whiting et al. 2015; Jawahar et al. 2013).

Beantwortung der Frage 4.2 – Cannabinoide und chronische neuropathische Schmerzen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen?

Die Effekte von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen (z. B. aufgrund von Schlaganfall, MS, HIV, Diabetes mellitus, Zytostatika, Alkohol, Phantomschmerz, Gürtelrose, Operation, peripherer Nervenschädigung, Plexusschädigung, Rückenmarkverletzung, Trigeminusneuralgie) wurden von allen Schmerzarten am besten untersucht (Deshpande et al. 2015; Whiting et al. 2015; Petzke et al. 2016).

Die umfangreichste Metaanalyse führten Petzke et al. (2016) durch. Diese zeigt, dass Cannabinoide im härtesten Ergebnismaß (d. h. in einer Schmerzreduktion von mindestens 50%) der Placebo-Behandlung nicht überlegen sind. Whiting et al. (2015) machen hierzu keine Aussage, da sie zu dieser Ergebnisvariable keine metaanalytischen Berechnungen durchführten. Die Effekte einer mindestens 30%igen Schmerzreduktion waren bei Whiting et al. (2015) knapp nicht signifikant (Anmerkung: hier wurden auch 2 Studien zu Krebserkrankungen eingeschlossen). Bei Petzke et al. (2016) zeigte sich hingegen eine kleine, aber statistisch signifikante Überlegenheit von Cannabinoiden gegenüber Placebo. Die Autoren bewerten den zusätzlichen therapeutischen Nutzen

durch Cannabinoide jedoch als „nicht klinisch relevant“. Es müssten 14 Patienten mit Cannabinoiden behandelt werden, damit ein zusätzlicher Patient eine „Schmerzreduktion von ≥ 30%“ hat (NNTB).

Alle Übersichtsarbeiten fanden weitere Wirksamkeitsbelege zugunsten der Cannabinoidbehandlung bei „weicheren“ Einzelkriterien (Deshpande et al. 2015; Whiting et al. 2015; Petzke et al. 2016); so z. B. in der „durchschnittlichen Schmerzintensität“ oder „Einschätzung einer starken oder sehr starken, globalen Verbesserung“ (Petzke et al. (2016). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch das systematische Review von Whiting et al. (2015). Hier berichteten die Studienteilnehmer eine größere durchschnittliche Schmerzreduktion (Numerische Rating-Skala, „Neuropathic Pain Scale”) und den allgemeinen Eindruck einer Verbesserung. Iskedjian et al. (2007) bewerteten die Schmerzreduktion bei Patienten mit neuropathischen und MS-bedingten Schmerzen in 7 Studien als „wahrnehmbar“ und annähernd „klinisch relevant“.

Keine statistische Signifikanz erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität, die mit dem EQ-5D gemessen wurden (Whiting et al. 2015; Petzke et al. 2016).

Betrachtet man die Effekte von einzelnen Medikamenten, so kann Nabiximols als das am besten untersuchte Cannabinoid bei neuropathischen Schmerzen bezeichnet werden (Whiting et al. 2015; Petzke et al. 2016). Aber auch für THC liegen Wirksamkeitsbelege vor. Bei Desphande et al. (2015) zeigten alle 6 inkludierten Einzelstudien Verbesserungen in mindestens einer schmerzbezogenen Ergebnisvariablen auf. Hinweise auf einen Deckeneffekt in der analgetischen Wirkung bei einer höheren THC-Konzentration (7%) im Vergleich zur mittelstarken (3,5%) liefert die Studie von Wilsey et al. (2008). In einer späteren Studie an Patienten mit neuropathischen Schmerzen zeigten sich äquivalente analgetische Effekte bei niedrig (1,29%) und mittelstark dosierten (3,5%) THC-Medikamenten (Wilsey et al. (2013). Berücksichtigt werden muss hier die kurze Behandlungsdauer von maximal 5 Tagen, zum Teil fand in den Studien nur eine einmalige Applikation statt.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der großen Übersichtsarbeiten darauf hin, dass sich Effekte von Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen eher in weicheren Ergebnismaßen zeigen, jedoch nicht in allen untersuchten Parametern.

Aufgrund der guten Studienlage und nicht immer konsistenten Befunde unterschiedlichster Wirksamkeitsmaße wird die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Mit Cannabinoiden behandelte Patienten mit neuropathischen Schmerzen berichten häufiger von Nebenwirkungen als mit einem Placebo behandelte Patienten (Deshpande et al. 2015; Whiting et al. 2015; Petzke et al. 2016). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war inkonsistent, aber in den Interventionsgruppen generell größer (OR zwischen 1,9 und 27,18) (Whiting et al. 2015), was von Petzke et al. (2016) als „klinisch relevant“ eingestuft wurde. Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich jedoch in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen (Petzke et al, 2016). Wurden die adversen Effekte von einzelnen Medikamenten analysiert, so waren Nabiximols und Nabilon, nicht jedoch Medizinalhanf, mit einer statistisch signifikant höheren Rate an zentralnervösen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo assoziiert (Petzke et al. 2016).

In Studien zu THC (Deshpande et al. 2015) traten bei Cannabinoiden ebenfalls häufiger Nebenwirkungen auf als bei Placebo-Behandlung. Berichtet wurden leichte neurologische oder psychiatrische Beschwerden (wie z. B. Kopfschmerzen, Dysphorie, Konzentrationsmangel) (Ware et al. 2010) oder Sedierung, Verwirrung und Schwindel (Abrams et al. 2007). Auch psychoaktive Symptome wurden in den Studien erfasst, wie z. B. „high sein“, „Rauscherleben“ oder „sich beeinträchtigt fühlen“ (Wilsey et al. 2008) (Wilsey et al. 2008). Die Effektstärken für die psychoaktiven Outcomes waren jedoch niedrig.

Petzke et al. (2016) belegten, dass es unter Cannabinoiden häufiger zu Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen kam als bei Placebo. Die Häufigkeit der Behandlungsabbrüche wurde nicht als „kli-

nisch relevant schädlich“ eingestuft. Wurde die Anzahl der Behandlungsabbrüche bei einzelnen Medikamenten analysiert, so zeigte sich unter der Medikation mit Nabiximols eine statistisch signifikant höhere Rate an Behandlungsabbrüchen wegen Nebenwirkungen als bei Placebo, nicht jedoch mit Nabilon und Medizinalhanf (Petzke et al. 2016).

Aufgrund der guten Studienlage und der konsistenten Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als hoch eingestuft.

Beantwortung der Frage 4.3 – Cannabinoide und chronische Schmerzen bei Krebserkrankung

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen bei Krebserkrankungen?

Drei systematische Reviews (Mücke et al. 2016; Whiting et al. 2015; Martin-Sanchez et al. 2009) haben Studien eingeschlossen, die sich mit den analgetischen Effekten von Cannabinoiden bei chronischen krebsbedingten Schmerzen befassen. Aber nur Mücke et al. (2016) treffen Aussagen zur Wirkung von Cannabinoiden bei Menschen mit fortgeschrittenen oder endgradigen Tumorerkrankungen. Effekte auf Appetit, Körpergewicht, Schlaf oder Depressivität wurden in mehreren RCTs untersucht (► Abschn. 4.3 und ► Abschn. 4.5). Die analgetische Wirkung von Cannabinoiden im Sinne einer „Schmerzreduktion“ bei Opioidtherapie von Krebspatienten erfassten jedoch nur 2 der 9 von Mücke et al. (2016) eingeschlossenen Studien mit 517 Teilnehmern (Johnson et al. 2010; Portenoy et al. 2012). In diesen Studien erhielten die Patienten kurzfristig über einen kurzen Zeitraum (2–5 Wochen) ein Cannabismedikament als „Add-on“ zu ihrer Standardmedikation.

Das härteste Ergebnismaß „mindestens 50% Schmerzreduktion“ wurde von keiner Studie verwendet. Mit Cannabinoiden Behandelte berichteten tendenziell häufiger eine „mindestens 30% Schmerzreduktion“ als mit Placebo Behandelte (Mücke et al. 2016). Bei „weicheren“ Ergebnismaßen wie der „Verbesserung des durchschnittlichen täglichen Schmerzes“ war Nabiximols dem Placebo überlegen. Insbesondere bei niedriger (d. h. 1–4 Sprühstöße/Tag) oder moderater Dosierung (d. h. 6–10 Sprühstöße/Tag) zeigte sich ein positives Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis (Portenoy et al. 2012). Die höchste Dosierung (d. h. 11–16 Sprühstöße/Tag) war schlechter verträglich und zeigte keine signifikanten, analgetischen Effekte.

Das RCT von Johnson et al. (2010) liefert Evidenz für positive Effekte von Nabiximols. Doppelt so viele Patienten in der Interventionsgruppe berichteten eine „Schmerzreduktion von mehr als 30%“ als in der Placebo-Gruppe seit der Basisuntersuchung. Auch die „durchschnittliche Schmerzreduktion“ (gemessen auf einer Numerischen Rating Skala) war signifikant größer bei Nabiximols. Zwischen der THC-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigten sich hier keine Unterschiede.

Die Metaanalyse von Martin-Sanchez et al. (2009) belegte eine größere Verbesserung der „Schmerzintensität“ durch Cannabismedikamente im Vergleich zu Placebo. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) betrug −0,61 (−0,84 bis −0,37) mit statistischer Homogenität (I^2 = 0,0%; P = 0,50) und zeigt Effekte zugunsten der Intervention mit Cannabis. Angemerkt werden muss, dass in dieser Metaanalyse RCTs zu krebsbedingten und andere Arten von chronischen Schmerzen gemeinsam ausgewertet wurden.

Aufgrund der eher moderaten Studienlage und der eher konsistenten Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Bei den Tumorpatienten zeigten sich in der Metaanalyse von Mücke et al. (2016) unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. Schwindel und kognitive Störungen) und Behandlungsabbrüche bei Behandlung mit Cannabinoiden (ausgewertete Arbeiten: 4 Studien). Die Häufigkeit dieser Ereignisse unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen Cannabinoiden und Placebo. Hinsichtlich der schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied.

Aufgrund der geringen Zahl der zu diesem spezifischen Anwendungsgebiet vorliegenden Studien und der konsistenten Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Beantwortung der Frage 4.4 – Cannabinoide und Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen?

Die Effekte von Cannabinoiden bei rheumatisch bedingten chronischen Schmerzen wurden bisher nur in dem systematischen Review von Fitzcharles et al. (2016) untersucht, das auf 4 RCTs basiert (Skrabek et al. 2008; Ware et al. 2010; Blake et al. 2006; Pinsger et al. 2006). Getestet wurden Nabiximols oder Nabilon über einen Zeitraum von 2–5 Wochen an Erwachsenen mit chronischem muskoskelettalem Schmerz (Dauer: ≥ 3 Monate), bei Fibromyalgiesyndrom, Arthrose, Rückenschmerz oder rheumatoider Arthritis. Einschlusskriterium in 3 Studien waren Patienten mit chronischen Schmerzen, die auf keine konventionelle Schmerztherapie ansprachen. 3 Studien erlaubten die Fortführung einer bestehenden Medikation mit NSAID, DMARDs, Opioiden oder Prednisolon. Eine Studie machte keine Angaben bezüglich der Fortführung der bestehenden Medikationen.

In keiner dieser Studien wurde die „substanzielle Wirksamkeit (d. h. „mindesten 50% Schmerzreduktion“) erfasst. In allen 4 Studien zeigen sich im Placebo-kontrollierten Vergleich signifikante Verbesserungen lediglich in sekundären Ergebnisvariablen. Das Bild der Verbesserung ist jedoch nicht konsistent, und die untersuchten Parameter variierten von Studie zu Studie: Bei der Behandlung mit Nabilon (Skrabek et al. 2008) zeigten sich beispielsweise Verbesserungen in den Bereichen „Schmerz“, „Angst“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gegenüber Placebo. Diese Ergebnisse konnten in einer Re-Analyse der Daten durch Fitzcharles et al. (2016) nicht bestätigt werden.

Skrabek et al. (2008) fanden keine signifikanten Verbesserungen in den Bereichen „Müdigkeit“ und „Depression/Depressivität“ zwischen den Gruppen. In der Studie mit niedrigem Risiko für einen Bias von Ware et al. (2010) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der „durchschnittlichen Schmerzintensität“ und der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ zwischen Nabilon und Amitryptyline. Dafür verbesserte sich der Schlaf in der Gruppe mit Cannabinoidbehandlung signifikant.

Pinsger et al. (2006) belegen in ihrer Studie Vorteile der Nabilon-Therapie gegenüber der Behandlung mit einem Placebo in verschiedenen Ergebnisvariablen, z. B. der „Verringerung der durchschnittlichen Wirbelsäulen-Schmerzintensität“, der „Kopfschmerzintensität“ und der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“. Blake et al. (2006) berichten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine signifikante Überlegenheit von Nabiximols in der Verbesserung von „morgendlichem Schmerz bei Bewegung oder Ruhezuständen“ und in einer verbalen Einschätzung des „aktuellen Schmerzempfindens“ oder der „morgendlichen Steifheit“ gegenüber Placebo. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen im „Schmerzempfinden“, dafür verbesserten sich „Schlafprobleme“.

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse keine konsistente Überlegenheit von Cannabinoiden gegenüber Kontrollsubstanzen in dieser therapieresistenten Patientengruppe, und das Verzerrungsrisiko in 3 Studien ist hoch (Fitzcharles et al. 2016).

Aufgrund der geringen Zahl der zu diesem spezifischen Anwendungsgebiet vorliegenden Studien und der inkonsistenten Befunde wird die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als gering eingestuft.

In allen 4 Einzelstudien wurden milde Nebenwirkungen berichtet, die bei einer Medikation mit Cannabinoiden (plus Standardmedikation) öfter auftraten als in den Kontrollbedingungen und in einzelnen Fällen auch zu Behandlungsabbrüchen führten. Am häufigsten waren dies Beschwerden wie Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit und Schläfrigkeit. Nur in einem einzigen Fall traten schwerwiegende Nebenwirkung bei einer Behandlung mit Cannabinoiden auf (Pinsger et al. 2006). Dies war eine Fraktur aufgrund eines durch Schwindel ausgelösten Sturzes. Die Medikation mit Cannabinoiden wurde von den Autoren des systematischen Reviews deshalb als „sicher“ eingestuft (Fitzcharles et al. 2016).

Aufgrund der begrenzten Zahl an ausgewerteten Studien wird bei konsistenter Befundlage die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

Beantwortung der Frage 4.5 – Cannabinoide und Schmerzen bei multipler Sklerose

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von chronischen Schmerzen bei multipler Sklerose?

6 systematische Reviews (Iskedjian et al. 2007; Martin-Sanchez et al. 2009; Jawahar et al. 2013; Deshpande et al. 2015; Petzke et al. 2016) haben Studien eingeschlossen, die sich mit den analgetischen Effekten von Cannabinoiden bei Menschen mit einer diagnostizierten multiplen Sklerose befassen. Effekte auf die Spastizität und Tremor bzw. Blasenfunktionsstörungen bei multipler Sklerose werden an anderer Stelle analysiert (► Abschn. 4.2 und ► Abschn. 4.4).

Zur Indikation „chronische Schmerzen bei MS“ wurden 3 RCTs identifiziert, die in mehrere Übersichtsarbeiten einflossen (Rog et al. 2005; Svendsen et al. 2004; Wade et al. 2003). Nur das systematische Review von Jawahar et al. (2013) befasst sich ausschließlich mit den Möglichkeiten der pharmakologischen Schmerztherapie bei multipler Sklerose. Neben anderen Medikamentenstudien werden 4 RCTs zu „Cannabinoiden“ eingeschlossen, die zusätzlich zu einer Medikation mit Opioiden verabreicht wurden: Nabiximols; n = 3 RCTs (Rog et al. 2005; Wade et al. 2004; GW Pharmaceuticals), Dronabinol; n = 1 RCT (Svendsen et al. 2004). Keine der inkludierten Studien berichtete Ergebnisse zu einer „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%“. 2 von 3 Studien fanden positive Wirksamkeitsbelege von Nabiximols auf der visuellen Schmerzskala. Die in den Einzelstudien belegten Erfolge in der Schmerzreduktion erzielten in der Metaanalyse von Jawahar et al. (2013) eine geringe, nicht signifikante Effektstärke (OR = 0,08; 95%KI: −0,74 bis 0,89) (n = 3 Studien, n = 565 Teilnehmer).

Bei einer Behandlung mit Dronabinol (maximale Dosis: 10 mg/Tag) (Svendsen et al. 2004) (Dauer: 15–21) zeigte sich in einer kleinen Studie mit 24 Patienten ebenfalls eine signifikante Verbesserung auf der Schmerzskala im Vergleich zu Placebo.

Aufgrund der begrenzten Zahl an ausgewerteten Studien wird bei inkonsistenter Befundlage die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als gering eingestuft.

Bei Jawahar et al. (2013) traten in allen 4 Einzelstudien ähnliche Nebenwirkungen auf: Schwindelgefühl war das am häufigsten berichtete unangenehme Symptom. Es wurde von 20% bis 58% der Teilnehmer in den Interventionsgruppen berichtet. Andere adverse Wirkungen waren Benommenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit und Kopfschmerzen. Das Review macht keine Aussagen über Häufigkeiten der Symptome, Abbruchraten und schwerwiegende Nebenwirkungen im Gruppenvergleich.

Aufgrund der begrenzten Zahl an ausgewerteten Studien wird bei konsistenter Befundlage die Konfidenz in die Evidenz hier nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

4.1.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Alle Studien wurden an Erwachsenen durchgeführt. Es liegen keine Erkenntnisse zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischen Cannabinoiden bei Kindern oder Jugendlichen mit chronischen Schmerzen vor.

Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden wurden jedoch nicht untersucht und berichtet.

4.1.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur früheren Cannabis-Expertise

In der früheren Cannabisexpertise von Thomasius und Petersen (2007) finden sich keine Angaben zur Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden. Die Beurteilung der therapeutischen Potenziale und Risiken von Cannabinoiden in verschiedenen

Indikationsbereichen stellt ein Novum in der vorliegenden Expertise dar und spiegelt die aktuell zunehmende Forschung im Bereich der therapeutischen Nutzung von Cannabis wider.

4.1.7 Hauptbefunde im Überblick

- Die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen wurde häufig untersucht. Die Therapie war meistens von kurzer Dauer (≤12 Wochen, teilweise nur einige Tage). Cannabinoide wurden zusätzlich zu Analgetika verabreicht. Sie wurden in der Regel gegenüber Placebo getestet und selten gegenüber etablierten Analgetika.
- Cannabinoide waren Placebo teilweise in der Schmerzreduktion (um mindestens 30%) überlegen (moderate Konfidenz in die Evidenz). Für eine substanzielle Schmerzreduktion (um mindestens 50%) liegt derzeit keine Evidenz vor.
- Alle Übersichtsarbeiten finden weitere, sekundäre Wirksamkeitsbelege zugunsten der Cannabinoide (z. B. eine „Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität", eine „größere durchschnittliche Schmerzreduktion" oder eine „starke oder sehr starke globale Verbesserung"). Dabei werden selten große Effekte beschrieben.
- Nabiximols ist bei chronischen Schmerzen am besten untersucht worden, die Evidenz für eine leichte Schmerzverbesserung und die Verbesserung von Sekundärmaßen ist gut. Für THC und Nabilon liegen einzelne Hinweise für positive Effekte vor.
- Nebenwirkungen traten, mit Ausnahme der Studien zu chronischen Schmerzen bei Krebs, konsistent häufiger unter der Behandlung mit Cannabinoiden als unter Placebo auf. Die hauptsächlich zentralnervösen Nebenwirkungen sind zumeist mild bis moderat. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind bei Cannabinoidgabe selten und nicht häufiger als bei Placebo. Die Konfidenz in die Evidenz hoch.
- Inkonsistente Datenlage zu Behandlungsabbrüchen; eine große Metaanalyse findet mehr Abbrüche bei Cannabinoidbehandlung als bei Placebo. 3 Reviews mit kleiner Fallzahl finden keine Unterschiede, 4 machen hierzu keine Aussagen. Geringe Konfidenz in die Evidenz.
- Neuropathische Schmerzen wurden von allen Schmerzarten am besten untersucht. Cannabinoide (Nabiximols, Nabilon, Medizinalhanf, Dronabinol, THC) führten in einer Metaanalyse etwas häufiger zu einer Schmerzreduktion von mindestens 30% als Placebos. Die Wirkung von Nabiximols ist am besten untersucht. Medizinalhanf wurde vor allem für kurzfristige Effekte (bis zu 5 Tage) getestet. Es gibt Hinweise auf einen möglichem Deckeneffekt der analgetischen Wirkung bei höherer THC-Konzentration (7%). Moderate Konfidenz in die Evidenz.
- Chronische Schmerzen bei Krebs: Eine Schmerzreduktion von mindestens 50% oder 30% durch Cannabinoide (als Add-on-Therapie) kann derzeit nicht durch Studien belegt werden. Evidenz für Verbesserung der „weicheren", subjektiven Ergebnismaße liegt vor. Moderate Konfidenz in die Evidenz. Einzelstudien fanden ein positives Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhaltnis fur Nabiximols in niedriger und moderater Dosierung (1 RCT) und keine Wirksamkeit von Medizinalhanf (1 RCT). Es liegen wenige RCTs bei fortgeschrittener oder endgradiger Krebserkrankung vor.
- Rheumatische Schmerzen: 4 RCTs zum Add-on-Einsatz von Cannabinoiden (Nabiximols, Nabilon) bei (therapieresistentem) chronisch muskoskelettalem Schmerz, Fibromyalgiesyndrom, Rückenschmerzen oder rheumatoider Arthritis. Wirksamkeit für eine Schmerzreduktion >30% oder >50% nicht untersucht, inkonsistente Befunde für verbesserte sekundäre Ergebnismaße. Geringe Konfidenz in die Evidenz.
- Chronische Schmerzen bei MS: 4 RCTs zum Add-on-Einsatz von Cannabinoiden (Nabiximols, Dronabinol). Wirksamkeit für

eine Schmerzreduktion >30% oder >50% nicht untersucht, inkonsistente Befunde für verbesserte sekundäre Ergebnismaße.Geringe Effektstärke für Nabiximols zur Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Schmerzreduktion (2 von 3 RCTs). Signifikante Verbesserung auf der Schmerzskala durch Dronabinol (1 RCT). Geringe Konfidenz in die Evidenz.

Evidenzlage

- 8 methodisch sehr gute systematische Übersichtsarbeiten zum Einsatz von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen;
- neuropathische Schmerzen: 3 systematische Reviews mit insgesamt >15 RCTs und >1.619 untersuchten Patienten;
- chronische Schmerzen bei Krebs: 3 systematische Reviews mit insgesamt >2 RCTs und >517 untersuchten Patienten;
- rheumatische Schmerzen: 1 systematisches Review mit 4 RCTs und 159 untersuchten Patienten;
- chronische Schmerzen bei MS: 6 systematische Reviews mit insgesamt 3 RCTs und 565 untersuchten Patienten.

4.2 Spastizität bei multipler Sklerose und Paragplegie

Ulrich W. Preuss, Luise Jakob, Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Winfried Häuser, Frank Petzke, Lukas Radbruch, Michael Schäfer, Eva Hoch

4.2.1 Einleitung

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, neurodegenerative Erkrankung. Bei ihr werden die Myelinscheiden angegriffen, welche die elektrisch isolierende äußere Ummantelung der Nervenfasern im ZNS bilden. Das endogene Cannabinoidsystem (eCB-System) übt einen bedeutenden modulatorischen Einfluss sowohl auf entzündliche (inflammatorische) als auch neurodegenerative Prozesse aus, welche bei dieser Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. Substanzen, welche die Cannabinoid- (CB-) Rezeptoren oder den Endocannabinoidspiegel modulieren, besitzen möglicherweise ein wichtiges therapeutisches Potenzial für diese Erkrankungen.

Exogene Cannabinoide und Endocannabinoide sind in der Lage, die Regulation des Immunsystems zu beeinflussen, v. a. durch eine Begrenzung der Immunantwort. Darüber hinaus spielt das eCB-System nicht nur eine Rolle bei der Modulation der Krankheitsprozesse entzündlicher Erkrankungen, sondern kann auch direkt durch die Erkrankung beeinträchtigt sein (Rossi et al. 2010). Beispielsweise wurde an einem Tiermodell der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE) eine erniedrigte CB1-Rezeptordichte in den Basalganglien und im Kleinhirn, die eine Schlüsselrolle im motorischen System spielen, festgestellt (Pryce und Baker 2007).

Spastizität der Extremitäten gehört zu den am häufigsten beobachtbaren negativen Symptomen der MS. Mindestens 50% der Patienten sind hiervon betroffen, und die Symptome üben einen hohen negativen Effekt auf die Lebensqualität und die Alltagsfunktionalität aus (Barnes et al. 2003). Die Pathophysiologie der Spastizität ist noch nicht vollständig aufgeklärt, geht aber vermutlich auf einen spezifischen Verlust inhibitorischer Schaltkreise im Rückenmark zurück (Übersicht in Pryce und Baker 2007). Interessanterweise wurde im EAE-Tiermodell nach der Verabreichung von nichtselektiven CB1/CB2-Rezeptoragoniten in Wildtyp-Mäusen mit EAE eine antispastische Wirkung beobachtet, während dieser Effekt bei CB1-Rezeptor-defizienten Mäusen nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Daraus kann gefolgert werden, dass die antispastische Wirkung von Cannabinoiden im Mausmodell der multipler Sklerose primär über CB1-Rezeptoren vermittelt wird (Pryce und Baker 2007). Die antispastische Wirkung der oben beschriebenen CB2-Rezeptoragonisten wurde in dieser Studie durch ihren Mangel an Spezifität mit der Vernetzungsaktivität mit den CB1-Rezeptoren erklärt. Darüber hinaus haben verschiedene experimentelle Modelle gezeigt, dass die Aktivierung von CB-Rezeptoren im entzündlichen demyelinativen Prozess, der die MS charakte-

risiert, möglicherweise einen neuroprotektiven Effekt hat (Pryce und Baker 2007). Diese Wirkung könnte durch eine CB1-Rezeptor-vermittelte Inhibierung der Exzitotoxizität und durch eine CB2-Rezeptor-vermittelte Hemmung der Neuroinflammation (Sanchez und Garcia-Merino 2012; Kubajewska und Constantinescu 2010; Gowran et al. 2011) hergestellt werden.

4.2.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 4.2.4.)

Frage 4.6 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei multipler Sklerose oder Paraplegie

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei der Behandlung von spastischen Symptomen bei multipler Sklerose oder Paraplegie im kontrollierten Vergleich?

4.2.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Gefunden wurden im Rahmen der Literaturrecherche für diese Expertise 3 systematische Reviews (Koppel et al. 2014; Whiting et al. 2015; Leussink et al. 2012) (◘ Abb. 4.3 und ◘ Tab. 4.3). Die Aktualisierungsrecherche ergab einen weiteren Treffer (Fife et al. 2015) (◘ Abb. 4.4).

Die Studie von Leussink et al. (2012) wurde ausgeschlossen, da sie dieselben Studien enthielt wie die Reviews von Whiting und Koppel. Der Artikel von (Fife et al. 2015) wurde ausgeschlossen, da er weder die inhaltlichen noch die methodischen Einschlusskriterien erfüllte.

Die Studie von Whiting et al. (2015) untersuchte Patienten und Studienteilnehmer mit Spastik bei MS oder Paraplegie (d. h. Lähmung der unteren oder oberen Extremitäten durch Schädigung des Rückenmarks). In der Übersichtsarbeit von Koppel et al. (2014) wurde zusätzlich die Indikation „zentraler Schmerz oder schmerzhafte Spastiken bei MS“ berücksichtigt. Für die eingeschlossenen Reviews wurde das Risiko eines Bias mit dem ROBIS-Instrument (Whiting et al. 2016) bestimmt und für die Metaanalyse und das systematische Review von Whiting et al. (2015) als „niedig“ eingeschätzt. Der Übersichtsarbeit von Koppel et al. (2014) wurde nach der ROBIS-Bewertung ein „hohes“ Risiko für einen Bias vergeben.

Die Qualität der Einzelstudien, die den Reviews zugrunde liegen, ist sehr heterogen. Nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien von hoher Qualität existieren. Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und ihres Bias-Risikos anhand der ROBIS-Checkliste (Whiting et al. 2016) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konsistenz der aggregierten Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Eine Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und Spastik bei multipler Sklerose“ zeigt ◘ Tab. 4.3.

Whiting et al. (2015)

Das systematische Review untersuchte die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Behandlung von Spastizität bei MS und Paraplegie. Es ist von hoher methodischer Qualität (Evidenzgrad 1) (OCEBM 2011) und hat ein niedriges Risko für einen Bias (Whiting et al. 2016). Es wurden insgesamt 33 Berichte mit n = 2.280 Probanden in der Auswertung zu diesem Indikationsbereich berücksichtigt. 11 Studien mit n = 2.138 Personen beschäftigten sich mit Spastizität bei MS, während 3 Studien mit n = 142 Personen Spastizität bei Paraplegie untersuchten (zur Anzahl der inkludierten Studien: s. auch unten: Anmerkung in der kritischen Würdigung). Die methodische Qualität der Studien

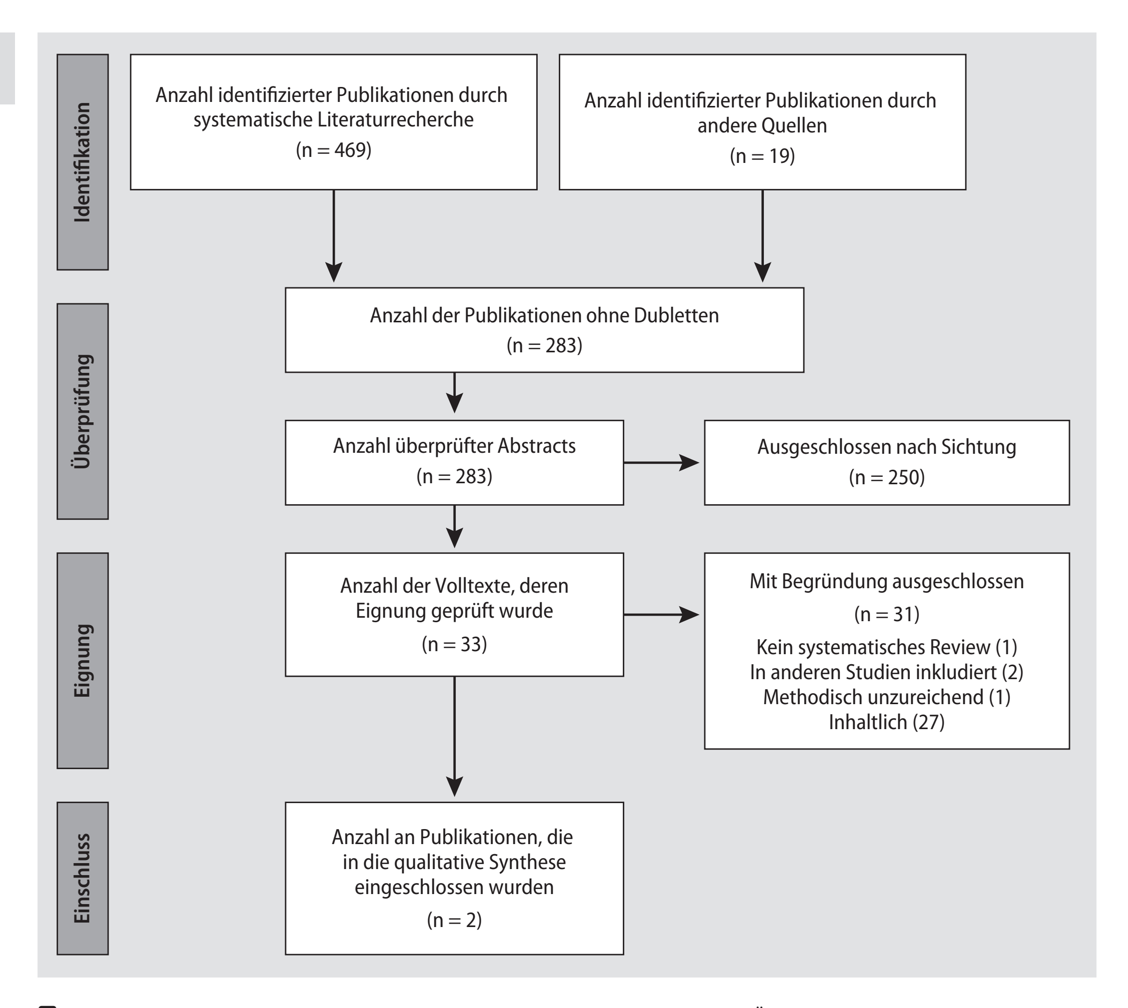


Abb. 4.3 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten aus der Globalrecherche zum Thema „Spastizität“

wurde von Whiting et al. (2015) für 2 Studien als „niedrig“ eingestuft, für 5 Studien als „unklar“ und für 7 Studien als „hoch“.

- Patientengruppe: Patienten mit Spastizität bei MS und Paraplegie.
- Interventionen: Angaben zur Medikation mit Angabe der jeweils zum Medikament eingeschlossenen Studien (n = 21 Studien):
  - Nabiximols (n = 11), THC/CBD (n = 2),
  - Dronabinol (n = 4),
  - Nabilon (n = 3).
  - Jeweils 2 Studien verglichen Nabiximols, Dronabinol und THC/CBD.
- Kontrollbedingungen: Placebo (n = 21 Studien), Vergleichsmedikation (n = 2 Studien): alle 21 Studien beinhalteten einen Placebo-Arm, 2 Studien mit Vergleichsmedikation Nabiximols, Dronabinol und THC/CBD.
- Ergebnisvariablen:
  Die 4 Studien, die Nabiximols verwendeten, wiesen als Outcome-Kriterium die 50% oder 30% Reduktion der Numerischen Rating Skala (6–14 Wochen Beobachtungszeit) auf.
  Die erste Vergleichsstudie mit Nabiximols, THC/CBD und Dronabinol, wie auch 4 weitere Studien mit Nabiximols, verwendete die „Ashworth Spastizitäts-Skala“ für eine

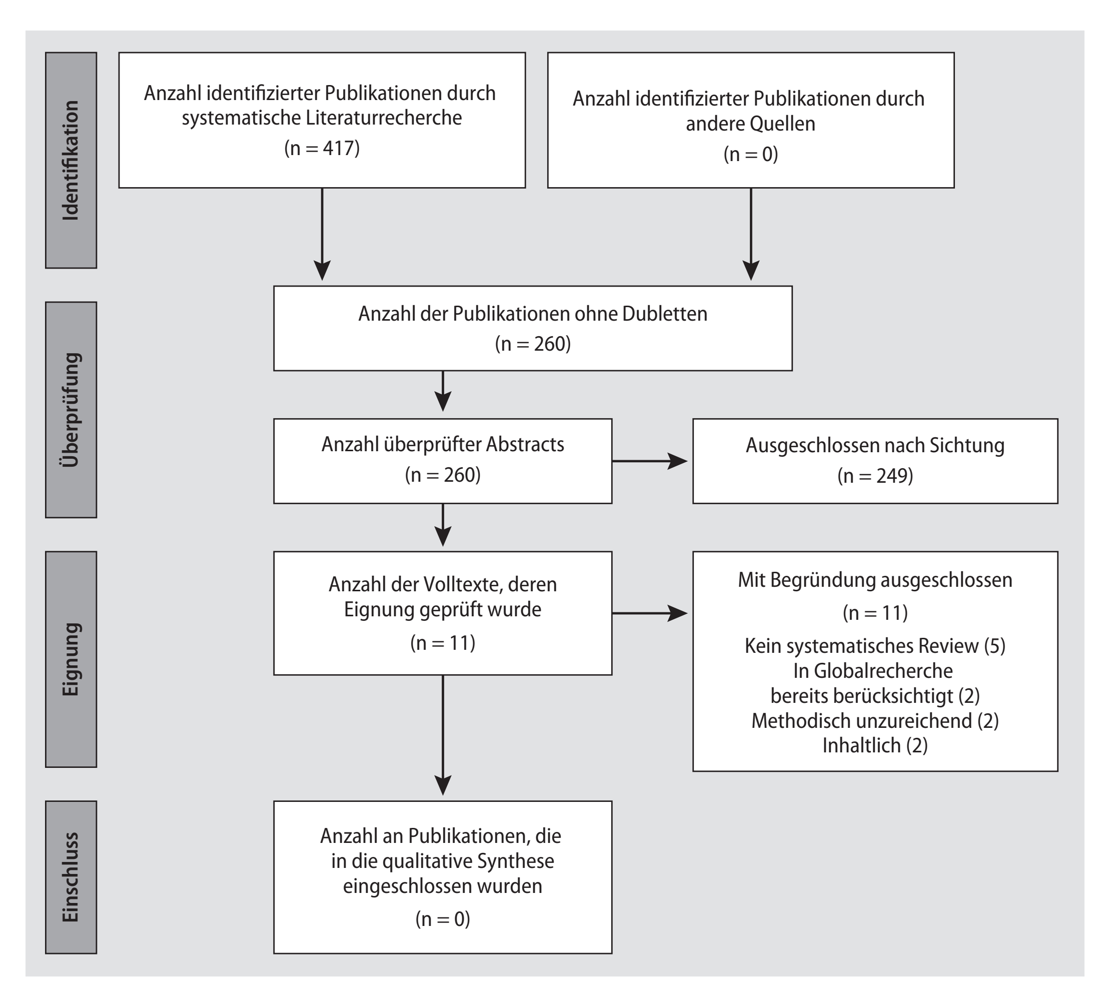


Abb. 4.4 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten und RCTs aus der Aktualisierungsrecherche zum Thema „Spastizität"

Beobachtungszeit von 3–15 Wochen. Eine weitere Studie mit Nabilon und 2 mit Nabiximols verwendeten die Numerischen Rating-Skalen und Visuelle Analog-Skalen. Der zweite Vergleich mit Nabiximols, THC/CBD und Dronabinol verwendete die ADL- („Activities of Daily Living"-) Skala und den Barthel-Index.
3 weitere Untersuchungen mit Nabiximols verwendeten die Schrittgeschwindigkeit (2 Studien) sowie den klinischen Gesamteindruck („Global Clinical Impression") (Patientenevaluation).

Wirksamkeit

11 Studien mit MS (n = 2.280 Teilnehmer) und 3 Studien mit Paraplegie (n = 2.138 Teilnehmer) wurden ausgewertet, wobei die Metaanalyse in der Auswertung nicht zwischen Studien über MS und Paraplegie unterscheidet.

Nabiximols, Dronabinol und THC/CBD zeigten gegenüber Placebo-Gabe keine signifikante Besserung der Werte in der „Ashworth Spastizitäts-Skala" (Fremdrating) („weighted mean difference": –0,12; 95% KI: –0,24–0,01; 5, Studien). Ebenfalls nicht signifikant wurde die „50%ige Reduktion von spastischen Symptomen" (OR 1,4; 95% KI: 0,81–2,4) oder „30%ige Reduktion von

Tab. 4.3 Tabellarische Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und Spastik bei multipler Sklerose" (geordnet nach Evidenzgrad)

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Spastik bei multipler Sklerose									
Whiting et al. (2015)	SR MA	n* = 21 n** = 5.371	Spastik bei MS oder Paraplegie. Darunter: Spastiken bei Paraplegie (n* = 3, n** = 142)	Nabiximols (n* = 15) Nabilon (n* = 2), aktiver Vergleich: Dronabinol (n* = 2) THC/CBD (n* = 2)	Placebo (n* = 21), Dronabinol (n* = 2) THC/CBD (n* = 2)	Verbesserung (objektiv und subjektiv) von Schwere und Frequenz der Spastiken	Es finden sich Ungereimtheiten bezüglich der Studien- und Patientenzahlen zwischen Text und Tabelle. Außerdem ist unklar, welche Publikationen quantitativ ausgewertet wurden.	1	niedrig
Koppel et al. (2014)	SR	n* = 17 n** = nicht angegeben	Spastik bei MS	Nabiximols (n* = 6), oraler Cannabisextrakt und THC (n* = 9), gerauchtes Marihuana (n* = 2)	Placebo (n* = 12), open label (n* = 1), THC vs. Cannabis-extrakt vs. Placebo (n* = 2)	Subjektive und objektive Kriterien, verschiedene Rating-Skalen	Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zudem fehlen einige Studien in der Tabelle. Es wurde kein „Risk of Bias" bewertet.	3	hoch

* Anzahl inkludierter Studien, ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse; MS = multiple Sklerose

spastischen Symptomen“ (OR 1,62; 95% KI: 0,95–2,83) auf der Numerischen Rating Skala (n = 2 Studien, 573 Teilnehmer) (Selbstrating6 gefunden). Signifikante Effekte zeigten sich für Nabilon und Nabiximosl gegenüber Placebo, wenn die Patienten auf der Numerischen Rating Skala eine „durchschnittliche Verbesserung“ einschätzen sollten (Selbstrating, 3, Studien, Mittelwertsdifferenz: –0,76, 95% KI: –1,38 bis –0,4). Ebenfalls verbesserte sich der klinische Gesamteindruck unter Nabiximols vs. Placebo (OR 1,44; 95% KI: 1,07–1,94; 3 Studien).

Im Vergleich der verschiedenen Studiendesigns waren Untersuchungen mit Cross-over-Design in ihren Ergebnissen genauso konsistent wie RCTs mit Parallelgruppenansatz.

Verträglichkeit und Sicherheit

Zur Verträglichkeit und Sicherheit werden keine separaten Angaben zur Indikation „Spastizität bei MS“ erwähnt, die über die allgemeine Verträglichkeit und Sicherheit hinausgehen.

Kritische Würdigung

Das systematische Review von Whiting et al. (2015) gilt als die umfangreichste Recherche und Auswertung für den Einsatz von medizinsichen Cannabisprodukten. Kritisch ist anzumerken, dass die Arbeit einige Unklarheiten aufweist, die im Artikel nicht spezifiziert werden. Für die Indikation „Spastizität bei MS oder Paraplegie“ werden im Text 14 Studien (mit 33 Publikationen und n = 2.280 Patienten) angegeben, von denen 3 Studien Personen mit Paraplegie untersuchten. Diese Zahlen differieren mit den in der Tabelle 2 angegebenen Studien- und Probandenzahlen (21 Studien, insgesamt n = 5.371 Personen).

Whiting et al. (2015) stellen Unterschiede in den ORs und Mittelwerten über verschiedene Studien zwar dar, es ist jedoch aus der Methodik der Publikation nicht ersichtlich, inwieweit Ergebnisse aus Internet-publizierten Studienvorhaben und Konferenzpapieren anders bewertet wurden als kontrolliert publizierte Studien aus dem Peer-review-Prozess. Es ist überdies nicht auszuschließen, dass Studienvorhaben und Konferenzpapiere nachfolgend publiziert wurden und möglicherweise doppelt in die Auswertung eingegangen sind. Abschließend differieren die Angaben über Studien in Tabelle 2 (21 Studien, insgesamt n = 5.371 Personen) und im Text (14 Studien, 33 „Berichte“, n = 2.280 Studienteilnehmer) zur Anzahl der in die Analysen einbezogenen Studien und Teilnehmerzahlen. Die Differenz ist ebensowenig erkärt wie der Unterschied oder die Berücksichtigung von 33 Berichten aus 14 Studien.

Längerfristige Wirkungen der Wirksubstanzen über mehrere Jahre sind bisher unzureichend beforscht und werden auch nicht in der Übersicht erwähnt. Die unterschiedlichen pharmakologischen Formulierungen und Applikationsformen der Cannabinoide machen komparative Vergleiche der Studien schwierig, ebenso wie die Heterogenität von unterschiedlichen „subjektiven“ und „objektiven“ Messintrumenten der Spastizität, die eine einheitliche oder vergleichende Beurteilung der Studien erschweren.

Koppel et al. (2014)

Das systematische Review untersuchte die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen. In diesem Zusammenhang wurden auch Studien zur Wirksamkeit von Cannabisprodukten bei der Behandlung von Spastizität bei MS analysiert (Publikationszeitraum: 1948 – Januar 2013). Eine Aktualisierung wurde im November 2013 durchgeführt. Insgesamt wurden n = 1.729 Abstracts gefunden, von denen n = 63 Artikel im Volltext evaluiert und n = 33 die Einschlusskriterien erfüllten und mittels des „AAN Therapeutic Scheme” (Appendix e4 der Publikation) in „Klasse I–III-Studien” eingeteilt wurden. Für das systematische Review von Koppel et al. (2014) wurde ein Evidenzgrad 3 vergeben (OCEBM 2011) und nach ROBIS ein hohes Risko für einen Bias (Whiting et al. 2016) ermittelt.

- Patientengruppe: Spastizität bei MS.
- Interventionen: Angaben zur Medikation mit Angabe der jeweils zum Medikament eingeschlossenen Studien (n = 13 Studien): Die Übersicht berücksichtige 13 Studien zum Einsatz von medizinischen Cannabisprodukten bei der Indikation „Spastik bei MS-Erkrankungen“. Nabiximols (Sativex) als Spray kam bei insgesamt 4 Studien zum Einsatz. Eine weitere Studie (Collin et al. 2007)

verwendete ein Cannabisextrakt als Spray 2:1 vs. Placebo in Selbsttitration. Orale Cannabisextrakte oder andere orale Applikationsformen kamen bei 3 Studien vor (n = 57, 2: n = 277; 3: n = 630) (Zajicek et al. 2003; Zajicek et al. 2005; Vaney et al. 2004). Cannabisprodukte in Kapselform wurden bei 3 Studien eingesetzt (Zajicek et al. (2012), n = 279, CBD: THC-Kapseln; Killestein et al. (2002), n = 16, Dronabinol-Kapseln mit THC 2,5–5 mg/Tag vs. Cannabidiol-Kapseln mit THC 20–30% Placebo, sowie Ungerleider et al. (1988) mit n = 13). Gerauchtes Cannabis kam bei 2 weiteren Studien zum Einsatz (Corey-Bloom et al. (2012), n = 37, Marihuanazigaretten; Greenberg et al. (1994), n = 20, Marihuanazigaretten).

- Kontrollbedingungen: 12 eingeschlossene Studien enthielten einen Placebo-Arm, eine Studie von Centonze et al. (2009) mit Nabiximols als Wirksubstanz wurde „open-label" durchgeführt. 2 Studien verglichen orales THC vs. Cannabisextract vs. Placebo (Zajicek et al. 2003, 2005), eine Studie (Jajet et al. 2012) Kapseln mit THC 2,5–5 mg/Tag sowie Cannabisextract mit THC und 20–30% Cannabidiol vs. Placebo.
- Ergebnisvariablen:
  - Die Ergebnisvariablen werden in den Studien häufiger als „subjektive" (durch den Patienten selbst beurteilte) sowie „objektive" (durch den Studienarzt durchgeführte) Messintrumente unterteilt. Die jeweils eingesetzten Erfassungsinstrumente sind in den Studien allerdings sehr heterogen und nur schwer miteinander vergleichbar. Subjektiv bewertete Erfasssungsinstrumente:
    - 3 Studien (Zajicek et al. 2012; Rog et al. 2005; Collin et al. 2010) bedienten sich der Patientenbeurteilung mittels der Numerischen Rating Skala, die eine Skala von 0–11 aufweist. Als primäres Ergbnis wurden die Subskalen zur Muskelsteifheit, Spastiken und Schmerz gewertet, Schlaflosigkeit wurde als sekundäre Ergebnisvariable festgelegt. Ebenfalls verwendeten die Studien von Collin et al. (2007) und die Kohortenstudie von Centonze et al. (2009) die Numerische Rating-Skala.
    - 3 weitere Studien (Zajicek et al. 2003, 2009; Centonze et al. 2009) setzten die mögliche Verbesserung der subjektiven Beschwerden mittels der kategoriellen Rating Skala („Category Rating Scale") ein und berücksichtigten die Subskalen für Schmerz und die verbesserte Schrittzeit mit weniger Schmerz.
    - Visuelle Analog-Skalen wurden von 3 weiteren Studien mittels einer 100-Punkte-Einteilung festgesetzt (Vaney et al. 2004; Wade et al. 2006; Corey-Bloom et al. 2012).
  - Ergebniskategorien waren die vom Patienten angegebene Intensität der Spastizität und Spasmen, Blasenfunktionsstörungen, Tremor oder Schmerz (Vaney et al. 2004; Wade et al. 2006). Eine Visuelle Analog-Skala zu Schmerz wurde in der Studie von Corey-Bloom et al. (2012) eingesetzt.
  - Weitere Variablen wurden in der Studie von Vaney et al. (2004) verwendet, die subjektive, patientenbasierte Angaben zur Häufigkeit der Spastiken, Mobilität und Schlaf erfassten.
  - „Objektiv" bewertete Erfassungsinstrumente:
    - Das am häufigsten in den Studien eingesetzte Erfassungsinstument ist die „Ashworth Spastizitäts-Skala", die aber aufgrund mangelnder Validität und Reliabilität kritisiert wurde (Fleuren et al. 2010) und für die zwischenzeitlich eine modifizierte Fassung vorliegt (Bohannon und Smith 1987), die bereits in einer Studie zu diesem Indikationsbereich verwendet wurde (Collin et al. 2010).
    - Als weitere (sekundäre) Ergebnisvariablen wurden der „Rivermead mobility index", „Barthel Index" und Lebensqualitätsskalen verwendet.
    - In den Studien von Collin et al. (2010) und Centonze et al. (2009) kamen ebenfalls als sekundäres Outcome der „Ashworth Motricity Index" und „tägliche Spasmen" zum Einsatz.

Wirksamkeit

In diesem systematischen Review wurden oral verabreichte Cannabinoide (oraler Cannabisextrakt, OCE) als wirksam für die „selbsterfasste" Spastizität berichtet. OCE war aber nicht ausreichend wirksam hinsichtlich „objektiver" Spastizitätsmessungen (z. B. „Ashworth-Skala") nach 12–15 Wochen Studiendauer, zeigte aber einen Effekt nach einem Jahr Studienzeit. Die Wirksamkeit von Nabiximols (Sativex-Spray) war Placebo nach einem Zeitraum von 6 Wochen bei „subjektiven Ergebnismaßen" überlegen, allerdings nicht bei „objektiven Erfassungsvariablen". Inhaliertes (gerauchtes) Cannabis war gegenüber Placebo von zweifelhafter Effektivität (unzureichende Studienlage und Evidenz).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass oral verabreichte Cannabionide wirksam hinsichtlich der Selbstbeurteilung von Beschwerden sind, während bezüglich „objektiver" Erfassungsintrumente keine Effektivität nachweisbar ist. THC in Kapselform wird in den „subjektiven" Erfassungsinstrumenten als „wahrscheinlich wirksam" eingeschätzt, aber nicht bei den „objektiven" Erfassungsinstrumenten (für eine Studienzeit von 15 Wochen).

Verträglichkeit und Sicherheit

Die Autoren bezogen insgesamt n = 1.619 Personen mit allen Indikationen in die Auswertung von Nebenwirkungen ein. Demnach beendeten 6,9% der Patienten unter Cannabinoidbehandlung (95% KI: 5,7–8,2%) die Studien wegen Nebenwirkungen. Von den n = 1.118 Personen unter Placebo beendeten im Vergleich 2,2% (95% KI: 1,6–3,5%) die Teilnahme. In mindestens 2 Studien wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet: Übelkeit, Schwäche, Verhaltens- oder Stimmungsschwankungen (oder beide), suizidale Gedanken und Halluzinationen, Schwindel und vasovagale Sympome (oder beides), Erschöpfung, Intoxikationsgefühle, Psychose, Dysphorie, Angst, sind assoziiert mit höheren THC-Konzentrationen. Möglicherweise war ein Todesfall mit der Medikation assoziiert (epileptischer Anfall mit folgender Aspiration und Pneumonie). Außerdem kann der Konsum von vaporisierten Cannabiszubereitungen die Konsumenten mit Kohlenmonoxid und anderen Toxinen exponieren und unerwünschte Wirkungen auslösen.

Bei geringer Rate von schweren unerwünschten Ereignissen wird das Nebenwirkungsprofil von den Autoren der Studie insgesamt als „günstig" eingeschätzt. Allerdings lag der Anteil der Studienteilnehmer mit Nebenwirkungen in den Untersuchungsgruppen mit Cannabioniden signifikant über denen in der Placebo-Anwendung.

Kritische Würdigung

Insgesamt wurde in diesen Reviews eine mittlere Zahl von randomisierten und kontrollierten Studien eingeschlossen, meist mit akzeptabler Qualität. In den Ergebnissen wird über eine prospektive Zeiteinteilung zwischen „objektiven" (Fremdrating) und „subjektiven" (Selbstrating) Messinstrumenten unterschieden. In den „subjektiven" Messungen zeigten sich größere Unterschiede, die auch häufiger statistisch signifikant wurden als in den „objektiven" Messungen. Dies gilt insbesondere für das häufig eingesetzte Präparat Nabiximols (Mischung aus THC/CBD), welches über einen kurzfristigen Zeitraum von 6 Wochen als wirksam befunden wurde, aber über einen Zeitraum von 12–15 Wochen nicht effektiv war. Oral verabreichte Cannabinoide zeigten sich „mittelfristig" (d. h. über den Zeitraum von 12–15 Wochen) nicht, aber nach einem Jahr doch wirksam. Für inhaliertes Cannabis war aufgrund der unzureichenden Studienlage keine abschließende Beurteilung möglich.

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Bisher existieren keine ausreichend großen und gut designten RCTs zum Einsatz von medizinischen Cannabisprodukten zur Behandlung von Spastizität bei der Paraplegie nach Rückenmarkverletzungen. Geringe Evidenz liegt derzeit zur Wirksamkeit inhalierter Cannabinoide bei der Behandlung von Spastizität bei der Paraplegie und über verschiedene Studiendauern vor.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Direkter Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Cannabinoide (THC, CBD) in unterschiedlichen Formulierungen (oral, inhalativ) bei Spastizität der MS und Rückenmarkverletzungen
- Geschlechtsunterschiede in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil bisher nicht ausreichend untersucht
- Entwicklung einheitlicher Erfassungsintrumente („subjektiv" und „objektiv") und deren standardisierter Einsatz in randomisierten, kontrollierten Studien
- Einheitliches Studiendesign (z. B. keine Kombination von offenen und randomisierten Studienabschnitten, Cross-over-Evaluationen) und definierte Zeitdauer der Studie (kurzfristig z. B. 4–12 Wochen, mittelfristig 13–26 Wochen, langfristig >26 Wochen)
- Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Einsatz von Cannabinoiden in dieser Indikation bei Kindern/Jugendlichen, Erwachsenen und Älteren

4.2.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 4.6 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei multipler Sklerose oder Paraplegie

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei der Behandlung von spastischen Symptomen bei multipler Sklerose oder Paraplegie im kontrollierten Vergleich?

Zusammenfassend liefern die beiden eingeschlossenen systematischen Reviews (Whiting et al. 2015; Koppel et al. 2014) ein heterogenes Bild hinsichtlich der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Spastizität bei MS oder Paraplegie.

Das methodisch hochwertigere systematische Review von Whiting et al. (2015) zeigt metaanalytisch, dass in der Behandlung von Spastizität (mehrheitlich bei MS, aber auch bei Paraplegie nach Rückenmarkverletzungen) die durch Fremdbeurteilungsinstrumente erfassten Effekte (z. B. durch die Ashworth Spastizitäts-Skala; „objektive" Ergebnismaße) keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo-Gabe erzielten. Dasselbe Bild zeigte sich bei Studien, die eine 50%ige oder 30%ige Reduktion der spastischen Symptome auf dem Selbstbeurteilungsinstrument der Numerischen Rating-Skala erfassten („subjektive Effekte").

Eine signifkante Überlegenheit der Cannabinoide gegenüber Placebo zeigt sich jedoch in der Selbsteinschätzung einer „generellen Verbesserung" der Patienten auf Numerischen Rating-Skalen und der Einschätzung des globalen Befindens durch den Patienten. Das methodisch schwächere Review von Koppel et al. (2014) unterstützt dieses Bild.

Beide Übersichten kommen zu dem Ergebnis, dass verschiedene Applikationsformen von Cannabinoiden, insbesondere die oral-mukosale Verabreichung, generell eine mögliche Therapieoption für Spastizität bei MS darstellt, wenn eine „konventionelle antispastische Medikation" nicht ausreichend wirkt. Statistische Kenndaten oder Signifikanzen werden über die Studien allerdings nicht angegeben.

Aufgrund der weitestgehend einheitlichen Verwendung der „Ashworth Spastizitäts-Skala" und der konsistenten Befundlage wird die Konfidenz in die Evidenz zur „objektiven" Beurteilung der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Spastizität nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft. Bei der „subjektiven" Beurteilung der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Spastizität kamen verschiedene Messinstrumente zum Einsatz, die differenziertere Aspekte als die „Ashworth Spastizitäts-Skala" erfassten, (dadurch) aber auch eine heterogene Befundlage lieferten. Hieraus lässt sich nach CERQual (Lewin et al. 2015) nur eine niedrige Konfidenz in die Evidenz ableiten.

Häufige Nebenwirkungen der Cannabisprodukte umfassen eine Reihe von psychovegetativen Symptomen wie Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, Mundtrockenheit (bei Sprays), aber

auch psychische Symptome wie Dysphorie, Halluzinationen und Suizidgedanken. Cannabisprodukte sind laut der Autoren meist „gut verträglich", auch wenn die vorzeitige Studienabbruchquote unter einer Cannabinoidbehandlung im Vergleich zur Placebo-Bedingung leicht erhöht war. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen sind selten eingetreten: Direkt oder indirekt assoziierte Todesfälle durch Cannabinoide traten nur bei einzelnen Personen auf und sind nach Auskunft der Autoren aller 3 Arbeiten selten.

Aufgrund der konsistenten Befundlage und der Vielzahl an Einzelstudien wird die Konfidenz in die Evidenz zur Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei Spastizität nach CERQual (Lewin et al. 2015) als moderat eingestuft.

4.2.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Informationen aus den Studien zu alters- und geschlechtsdifferenzierten Wirkungen liegen bisher nicht vor.

4.2.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur früheren Cannabis-Expertise

In der früheren Cannabisexpertise von Thomasius und Petersen (2007) finden sich keine Angaben zur Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden. Die Beurteilung der therapeutischen Potenziale und Risiken von Cannabinoiden in verschiedenen Indikationsbereichen stellt ein Novum in der vorliegenden Expertise dar und spiegelt die aktuell zunehmende Forschung im Bereich der therapeutischen Nutzung von Cannabis wider.

4.2.7 Hauptbefunde im Überblick

- Die durch Fremdbeurteilungsinstrumente (z. B. durch die Ashworth Spastizitäts-Skala) erfassten Effekte („objektive" Wirksamkeit) von Cannabinoiden (Nabiximols, Dronabinol, Medizinalhanf, orales und oromukosales THC und THC/CBD) bei MS- und paraplegieassoziierter (Rückenmarkverletzungen) Spastizität unterscheiden sich nicht von Placebo-Gabe. Moderate Konfidenz in die Evidenz.
- Inkonsistente Belege für Effekte, die mittels Selbstbeurteilungsinstrumenten erfasst wurden („subjektive" Wirksamkeit). Vielfältige Zielparameter und eingesetzte Messinstrumente tragen zur Datenheterogenität bei. Niedrige Konfidenz in die Evidenz.
- Heterogene Befundlage bezüglich der Therapiedauer: Belege für die Wirksamkeit des Sprays bei kurzfristiger Applikation (2–6 Wochen). Keine Wirksamkeitsbelege für das Spray und orale Cannabinoide bei mittelfristigen Zeiträumen (12–14 Wochen). Belege für signifikante Wirksamkeit von oralen Cannabinoiden bei Langzeittherapie (1 Jahr).
- Für den Wirksamkeitsbeleg von inhaliertem Cannabis besteht bisher keine ausreichende Studienlage.
- Verträglichkeit: Unter Behandlung mit Cannabinoiden werden signifikant mehr Nebenwirkungen als unter Placebo berichtet. Moderate Konfidenz in die Evidenz.
- Beschwerden: Störungen des Gastrointestinaltraktes und des muskuloskelettalen Systems, zentralnervöse Störungen (Sedierung und Schwindel). Weitere psychische Störungen (z. B. psychotische Symptome) waren selten.
- Sicherheit: Schwere Nebenwirkungen werden in Einzelfällen berichtet.

Evidenzlage

2 systematische Übersichtsarbeiten:
- eine davon methodisch sehr gut mit 21 eingeschlossenen RCTs und n = 5.371 untersuchten Patienten;
- die andere Arbeit hatte ein hohes Bias-Risiko, schloss 17 Einzelstudien mit unterschiedlichem Studiendesign ein und berichtete nicht den Gesamtstichprobenumfang.

4.3 Übelkeit, Erbrechen und Appetitstimulation

Chris Maria Friemel, Martin Storr, Winfried Häuser, Michael Schäfer, Rupert von Keller, Eva Hoch, Miriam Schneider

4.3.1 Einleitung

Der Einsatz von medizinischen Cannabinoiden in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen durch zytostatische Chemotherapien (CINV) ist neben der Schmerzbehandlung das am häufigsten untersuchte Indikationsgebiet von medizinischen Cannabinoiden. Wichtig ist hierbei allerdings nicht nur die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Formen der CINV (akut, verzögert, antizipatorisch sowie CINV, die über den gesamten Therapieverlauf besteht [„overall phase"]), sondern auch der Art des therapeutischen Einsatzes: prophylaktisch oder als Alternativtherapie, wenn die Standardtherapie der CINV nicht erfolgreich ist („breakthrough").

Der Grund dieser Forschungsbemühungen ist die suboptimale Symptomreduktion bei zahlreichen Chemotherapiepatienten mittels der vorhandenen Therapiemöglichkeiten. Zwar brachte die Entwicklung von Antiemetika, die auf das serotonerge System, speziell den 5-HT_3-Rezeptor, hemmend wirken, einen Durchbruch in der Behandlung von akutem Erbrechen und Brechreiz, allerdings zeigen sich die Medikamente dieser Wirkstoffgruppe als weniger effektiv in der Behandlung von akuter Übelkeit und unwirksam bei verzögerter (nach 24 Stunden) sowie bei antizipatorischer CINV (Parker et al. 2011). Letzteres stellt vor allem bei wiederholten Chemotherapiezyklen ein großes Problem dar, wenn das Management der Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen bei vorhergehenden Behandlungen nicht erfolgreich war und es daraufhin zu einer konditionierten Reaktion, der antizipatorischen Übelkeit und Erbrechen, kommt.

Auch neuere Antiemetika, die den Neurokininrezeptor 1 (NK1) antagonisieren (z. B. Aprepitant), können die Übelkeitssymptomatik nicht wirkungsvoll therapieren (Parker et al. 2011), sodass in der derzeitigen Therapie der CINV auch atypische Neuroleptika, Psychopharmaka, und – speziell bei der antizipatorischen CINV – psychotherapeutische Verfahren Anwendung finden (Dupuis et al. 2017; Kamen et al. 2014; Yoodee et al. 2017).

Die Wirksamkeit von Cannabis bei Übelkeit und Erbrechen ist durch die Jahrtausende alte Nutzung von Cannabis für medizinische Zwecke bekannt und überliefert worden (Mechoulam und Hanus 2001). So kam es seit den 1970-er Jahren, noch vor der Entdeckung der 5-HT_3-Antagonisten, zu klinischen Studien, die die Wirksamkeit von THC bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter einer Chemotherapie untersuchten. Präklinische Untersuchungen an Versuchstieren konnten zeigen, dass Cannabinoide auch bei den bisher nur schwer oder nicht-therapierbaren Formen von verzögerter oder antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen wirkungsvoll sind (Rock und Parker 2016). Entsprechende Humanstudien sind rar, aber auch in der randomisiert-kontrollierten Studie von Meiri et al. (2007) (detaillierte Darstellung s. unten ► Abschn. 4.3.3.2) konnte eine gute Wirksamkeit von Dronabinol bei akuter und verzögerter CINV festgestellt werden.

Zum Wirkmechanismus von Cannabis bei Übelkeit und Erbrechen konnte im Tiermodell sowohl für THC eine CB1-Rezeptor-abhängige antiemetische Wirkung nachgewiesen werden, wie auch für niedrig-dosiertes CBD und Cannabidiolsäure (CBDA), wobei hier der serotonerge 5-HT_{1A}-Rezeptor für den antiemetischen Effekt kritisch ist (zur Übersicht Rock und Parker 2016). Neben der antiemetischen Wirkung von Cannabinoiden wird in diesem Kapitel auch deren appetitstimulierende Wirkung untersucht.

Dass der Konsum von Cannabis oftmals zu Heißhunger und Essattacken führt, ist hinlänglich bekannt, doch auch schon in der frühen Medizin war man sich der appetitstimulierenden Wirkung von Cannabis bewusst und empfahl den Einsatz bei auszehrenden Krankheiten, was chinesische Aufzeichnungen aus dem Mittelalter belegen (Mechoulam und Hanus 2001). Die Minderung des Appetits und des Interesses an Nahrungsaufnahme (Anorexie) sowie die dadurch bedingte Auszehrung des Körpers (Kachexie) wird als Anorexie-Kache-

xie-Syndrom bezeichnet und ist neben Schmerzen das häufigste Symptom bei Palliativpatienten. Es tritt besonders häufig bei fortgeschrittenen Krebs- und schweren Infektionserkrankungen (z. B. Aids) auf sowie bei anderen schweren Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium (M. Alzheimer, amyotrophe Lateralsklerose, Herz-, Nieren-, Lungen- oder Lebererkrankungen) (MedizInfo). Die meisten Forschungsergebnisse zur appetit- und gewichtsstimulierenden Wirkung von Cannabinoiden gibt es dabei von HIV/Aids-Patienten, für die Cannabinoide als Appetitstimulans zugelassen sind (Pertwee 2009), sowie von palliativen Krebspatienten.

Um den Wirkmechanismus von Cannabis auf den Appetit zu verstehen, hat die Grundlagenforschung in den letzten 20 Jahren große Fortschritte erzielt. Das eCB-System nimmt eine zentrale Rolle bei der homöostatischen Regulation der Nahrungsaufnahme ein. Es kontrolliert dabei nicht nur motivationale und hedonische Aspekte des Essens (Friemel et al. 2014), sondern ist auch modulatorisch an der hypothalamischen Kontrolle der Sättigung beteiligt (Kirkham 2009; Koch et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass durch Stimulation des CB1-Rezeptors, wie es auch bei THC der Fall ist, die Sättigungsneurone im Hypothalamus (Pro-opiomelanocortin, POMC) nicht wie vermutet gehemmt, sondern aktiviert werden. Obwohl das POMC-Gen sowohl ein appetitszügelndes Protein als auch das endogene Opioid-β-Endorphin enkodiert, scheint bei Stimulation durch den CB1-Rezeptor vermehrt nur β-Endorphin freigesetzt zu werden, was zu einem dosisabhängigen Anstieg von β-Endorphin in einem Teilgebiet des Hypothalamus führt. Der Anstieg von β-Endorphinen und die damit verbundene Stimulation der μ-Opioidrezeptoren führen schließlich zur Appetitstimulation und der vermehrten Essensaufnahme trotz Sättigung (Koch et al. 2015). Ob diese Wirkmechanismen aber auch unter Anorexie und Kachexie, bei denen das Melanokortinsystem eine wichtige Rolle spielt (Steinman und DeBoer 2013), erhalten bleiben oder dysreguliert sind, wird die zukünftige Forschung ergeben.

4.3.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 4.3.4.)

Frage 4.7 – Cannabisarzneimittel bei Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten

? Wie wirksam sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten im kontrollierten Vergleich?

Frage 4.8 – Cannabisarzneimittel zur Appetitstimulation bei Aids- und Krebspatienten

? Wie wirksam sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel zur Appetits- und Gewichtsstimulation bei Patienten mit HIV/Aids oder fortgeschrittenen Krebserkrankungen im kontrollierten Vergleich?

Frage 4.9 – Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln bei Aids-, Palliativ- und Krebspatienten

? Wie verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Krebs, HIV/Aids- oder Palliativpatienten im kontrollierten Vergleich?

4.3.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Für diesen Beitrag wurden 2 systematische Literaturrecherchen durchgeführt:

- eine globale Literaturrecherche (◘ Abb. 4.5) und
- ein Update der Literaturrecherche von Whiting et al. (2015) für systematische Reviews und randomisiert-kontrollierte Studien für die Jahre 2014–2016 (◘ Abb. 4.6).

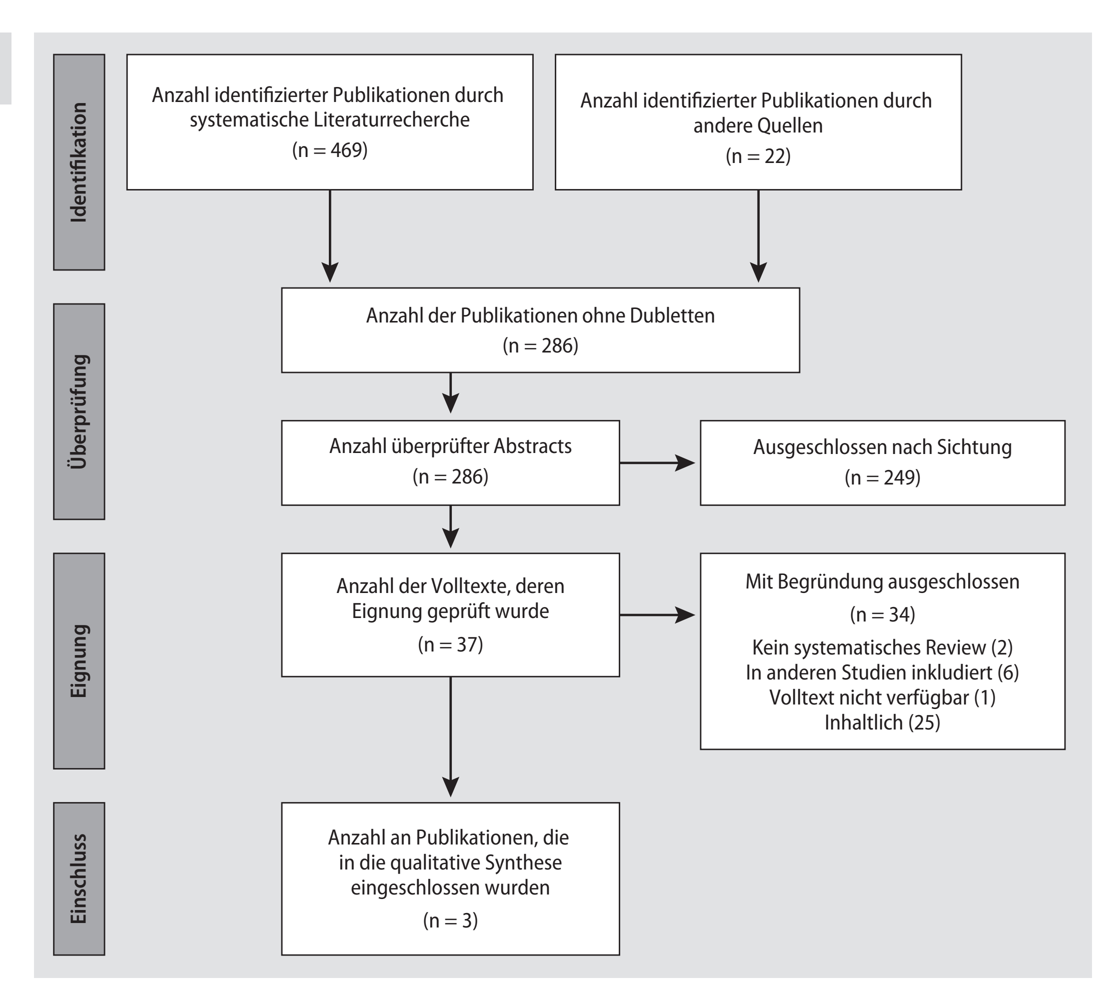


Abb. 4.5 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten aus der Globalrecherche zum Thema „Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Übelkeit/Erbrechen, Appetit- und Gewichtsstimulation“

Beide Rechercheläufe erbrachten insgesamt 9 systematische Reviews.

Antiemetische Begleitbehandlung bei zytostatischer Chemotherapie

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden bei Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapiepatienten mit Krebserkrankungen wurden 7 systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Ein Abgleich der systematischen Reviews erbrachte, dass die systematische Übersichtsarbeit von Tafelski et al. (2016) bereits alle 6 systematischen Reviews (Machado Rocha et al. 2008; Phillips et al. 2016; Smith et al. 2015; Tramer et al. 2001; van den Elsen et al. 2014; Whiting et al. 2015) einschloss. Aufgrund der Redundanz wird deshalb die Arbeit von Tafelski et al. (2016) zugrunde gelegt und auf eine separate Darstellung der einzelnen Reviews verzichtet, mit Ausnahme der Arbeit von Whiting et al. (2015). Dieses systematische Review war von hoher methodischer Qualität und beinhaltete als einzige Arbeit alle neueren randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs), die den Einsatz von Cannabinoiden bei CINV untersuchten, auch im Vergleich zu aktuellen Erstlinienmedikamenten in der antiemetischen Behandlung (Ondansetron).

Diese Expertise bezieht sich deshalb auf das systematische Review von Tafelski et al. (2016), das

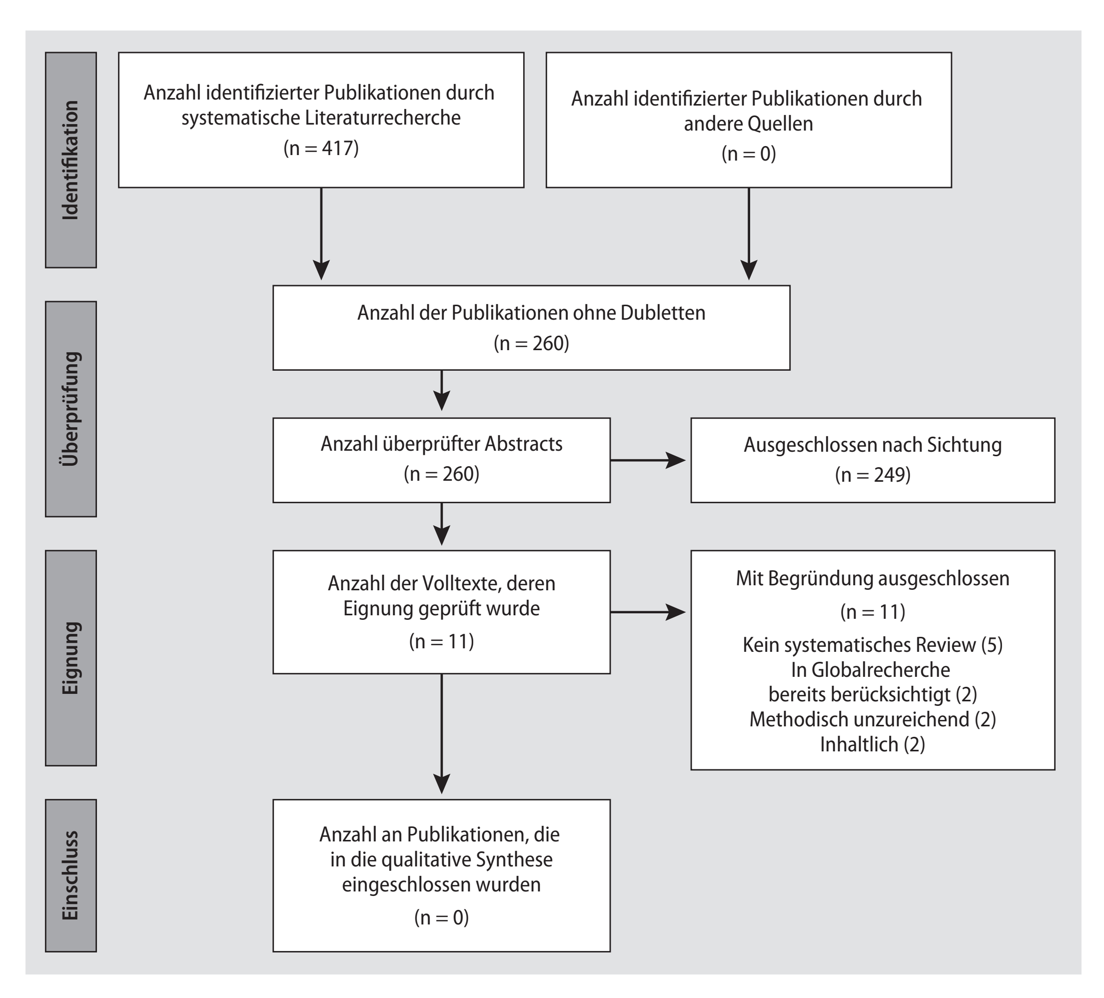


Abb. 4.6 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten und RCTs der Aktualisierungsrecherche zum Thema „Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Übelkeit/Erbrechen, Appetit- und Gewichtsstimulation“

6 systematische Reviews/Metaanalysen mit insgesamt 43 Einzelstudien einschloss. Mit mehr als 2.000 untersuchten Chemotherapiepatienten mit Krebserkrankung stellt sie die umfassendste zu diesem Thema veröffentlichte Übersichtsarbeit dar. Das systematische Review und die Metaanalyse von Whiting et al. (2015) mit 28 eingeschlossenen Einzelstudien und einer Gesamtstichprobe von 1.772 Chemotherapiepatienten mit Krebserkrankung wurde zusätzlich separat dargestellt und berücksichtigt.

Appetit- und Gewichtsstimulation bei HIV und Aids

Zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden zur Appetitstimulation bei HIV- und Aids-Patienten wurden über die Global- und Aktualisierungsrecherche 2 systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Das systematische Review von Whiting et al. (2015) enthielt 4 RCTs mit einem Gesamtstichprobenumfang von 255 Teilnehmern. Das systematische Review von Lutge et al. (2013) thematisierte die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Morbidität und Mortalität von HIV und Aids-Erkrankungen und umfasste 7 RCTs mit einer Gesamtstichprobe von

342 Teilnehmern, wobei für die Appetits- und Gewichtsstimulation nur 5 RCTs mit einem Stichprobenumfang von n = 258 Patienten relevant waren. Da sich der Studienpool beider Übersichtsarbeiten mehrheitlich überschnitt (Abrams et al. 2003; Beal et al. 1995; Struwe et al. 1993), beide Arbeiten ähnliche Ergebnisse berichten und die 2 zusätzlich inkludierten RCTs in Lutge et al. (2013) (Haney et al. 2005, 2007) ein hohes Bias-Risiko zeigten, wurde auf die separate Darstellung des systematischen Reviews von Lutge et al. (2013) verzichtet, aber die beiden Einzelarbeiten bei der Beantwortung der klinischen Frage berücksichtigt. Die Datenlage erlaubte in beiden Übersichtsarbeiten keine metaanalytische Berechnung.

Palliativmedizinische Behandlung von Übelkeit, Appetit- und Gewichtsstimulation

Zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden zur Appetit- und Gewichtsstimulation sowie bei Übelkeit und Erbrechen im Rahmen der palliativmedizinischen Versorgung wurde über die Global- und Aktualisierungsrecherche eine systematische Übersichtsarbeit von Mücke et al. (2016) in die Analyse einbezogen. Die Autoren analysierten 7 RCTs mit palliativ versorgten Krebspatienten (n = 4) und HIV/Aids-Patienten (n = 3). Die Gesamtstichprobe umfasste bei Krebserkrankungen 398 Patienten und bei HIV/Aids-Erkrankungen 251 Patienten.

Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und ihres Bias-Risikos anhand der ROBIS-Checkliste (Whiting et al. 2016) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz in die aggregierte Evidenz wurde anhand von CERQual (Lewin et al. 2015) bestimmt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Antiemetische Begleitbehandlung bei zytostatischer Chemotherapie

Eine tabellarische Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und antiemetische Begleitbehandlung bei zytostatischer Chemotherapie“ zeigt ◘ Tab. 4.4.

Tafelski et al. (2016)

Diese Arbeit stellt ein „Review of Reviews“ über 6 systematische Reviews und Metaanalysen dar und ist von sehr guter methodischer Qualität und hoher Evidenz (Evidenzgrad 1 nach OCEBM 2011). Entsprechend der Einschätzung nach ROBIS (Whiting et al. 2016) wird das Risiko für Bias in der Gesamtarbeit als niedrig eingestuft.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden bei CINV bei Krebspatienten wurden 6 systematische Reviews und Metaanalysen aus den Jahren 2001–2015 eingeschlossen, von denen 3 Arbeiten (Machado Rocha et al. 2008; Tramer et al. 2001; van den Elsen et al. 2014) von moderater und die anderen 3 Arbeiten (Phillips et al. 2016; Smith et al. 2015; Whiting et al. 2015) von hoher methodischer Qualität waren. Insgesamt umfasste der Studienpool 43 RCTs, deren methodische Bewertung in den einzelnen Reviews unterschiedlich vorgenommen wurde, von niedrig bis hoch reichte, mehrheitlich aber niedrig ausfiel. 4 Übersichtsarbeiten berichteten zusätzlich quantitative Daten, die metaanalytisch über 3–23 Studien ermittelt worden waren.

Aufgrund fehlender Angaben in den berücksichtigten Reviews konnte der Gesamtstichprobenumfang von Tafelski et al. (2016) nicht berechnet und angegeben werden. Diese Arbeit stellt aktuell die umfassendste qualitative Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei CINV dar (◉ Tab. 4.4).

- Patienten: Menschen mit jeglicher Art von Krebserkrankung, die aufgrund der chemotherapeutischen Behandlung Symptome von Übelkeit und Erbrechen entwickelten. 2 systematische Reviews waren altersspezifisch ausgerichtet und untersuchten CINV bei Kindern (Phillips et al. 2016) und bei älteren Patienten (van den Elsen et al. 2014).

Tab. 4.4 Tabellarische Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und antiemetische Begleitbehandlung bei zytostatischer Chemotherapie" (geordnet nach Evidenzgrad)

Antiemetische Begleitbehandlung bei zytostatischer Chemotherapie									
Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Tafelski et al. (2016)	SR	n* = 6 (43 RCTs) n** = k. A.	Erwachsene mit unterschiedlichen Krebserkrankungen und aktueller Chemotherapie (n* = 5) Kinder mit malignen Erkrankungen und aktueller Chemotherapie (n* = 1)	orales Nabilon (1–7 mg/Tag) Dronabinol (7,5–30 mg/Tag) intramuskuläres Levonantradol (1,5–3 mg/Tag) Cannabis-pflanzenextrakt	Placebo, klassische Antipsychotika (Prochlorperazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin, Haloperidol) Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon) Dopamin-Antagonisten (Alizaprid) Antikonvulsiva (Gabapentin) Steroide (Dexamethason) 5-HT3-Antagonisten (Ondansetron)	Komplette Reduktion von Übelkeit und Erbrechen, in 2 Arbeiten ordinale Daten zur Einstufung der Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen	Übersichtsarbeit über systematische Reviews/ Metaanalysen und keine Einzelstudien; methodische Qualität der inkludierten SRs: hoch (n* = 3) moderat (n* = 3)	1	niedrig
Whiting et al. (2015)	SR MA	n* = 28 n** = 1772	Erwachsene mit unterschiedlichen Krebserkrankungen und aktueller Chemotherapie (n* = 26) Kinder mit malignen Erkrankungen und aktueller Chemotherapie (n* = 2)	Nabilon (n* = 14) (2–10 mg/Tag) Nabiximols (n* = 1) (maximal 8 Sprühstöße innerhalb von 4 h/ Tag); orales THC (n* = 6) (maximal 50 mg/ Tag, maximal 14 mg/m² alle 4 h); Levonantradol (n* = 4) (maximal 4 mg/Tag); Dronabinol (n* = 3) (maximal 40 mg/Tag	Placebo (n* = 8) Prochlorperazin (n* = 15) Chlorpromazin (n* = 2) Domperidon (n* = 2) Alizaprid (n* = 1) Hydroxyzin (n* = 1) Metoclopramid (n* = 1) Ondansetron (n* = 1)	Komplette und partielle Reduktion von Übelkeit und Erbrechen, vereinzelt Einschätzung von Appetit und aufgenommener Nahrungsmenge	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 23) unklar (n* = 5); methodische/ interpretative Mängel bei der Bewertung der Verträglichkeit von Cannabinoiden	1	moderat

* Anzahl inkludierter Studien, ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse: k. A. = keine Angaben

- Interventionen: Orales Nabilon (Tagesdosis: 1–7 mg/Tag), Dronabinol (7,5–30 mg/Tag), intramuskuläres Levonantradol (1,5–3 mg/Tag), Cannabispflanzenextrakt
- Kontrollbedingungen:
  - Placebo,
  - aktive Vergleichsmedikation folgender Wirkstoffgruppen:
  - klassische Antipsychotika (Prochlorperazin, Thiethylperazin, Chlorpromazin, Haloperidol),
  - Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon),
  - Dopaminantagonisten (Alizaprid),
  - Antikonvulsiva (Gabapentin),
  - Steroide (Dexamethason) und
  - 5-HT_3-Antagonisten (Ondansetron)
- Ergebnisvariablen: In 5 systematischen Reviews wurde Daten zur kompletten Kontrolle von CINV berichtet, in 2 Arbeiten wurden ordinale Daten zur Einstufung der Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen angegeben.

Wirksamkeit

In 4 der 6 untersuchten systematischen Reviews zeigten Cannabinoide eine im Vergleich zur Kontrollbedingung verbesserte Wirksamkeit bei der Behandlung von CINV (Smith et al. 2015; Tramer et al. 2001; Whiting et al. 2015; Machado Rocha et al. 2008). Im Vergleich zur Placebo-Kontrolle wurde eine signifikant bessere CINV-Behandlung mit Cannabinoiden in 2 Analysen berichtet (Smith et al. 2015; Whiting et al. 2015), in einer dritten Arbeit wurde kein Therapievorteil festgestellt (Machado Rocha et al. 2008).

Im Vergleich zu konventionellen Antiemetika erzielten Cannabinoide (Tramer et al. 2001) und speziell Dronabinol (Machado Rocha et al. 2008) eine signifikant bessere Symptomreduktion von CINV in 2 Analysen, eine Arbeit fand keine verbesserte Wirksamkeit von Cannabinoiden (Smith et al. 2015), und für Levonantradol wurde ebenfalls kein Therapievorteil ermittelt (Machado Rocha et al. 2008). Bei Tramer et al. (2001) waren Cannabinoide im Vergleich zu Antipsychotika, Prokinetika und Dopaminantagonisten wirkungsvoller bei der kompletten Reduktion von CINV. Die Wirksamkeit wurde anhand der Patientenanzahl, die behandelt werden muss, um bei einem Patienten eine positive Wirkung zu erzielen („number needed to treat", NNT), ermittelt und betrug für Cannabinoide 2–8:1.

Auch Machado Rocha et al. (2008) berichteten eine verbesserte Wirksamkeit von Dronabinol bei der kompletten Reduktion von CINV im Vergleich zu Neuroleptika (NNT = 3,4:1), allerdings nicht im Vergleich zu Placebo und auch keine Therapievorteile beim Einsatz von Levonantradol im Vergleich zu Neuroleptika. 2 Metaanalysen über jeweils 3 unterschiedliche RCTs (Whiting et al. 2015; Smith et al. 2015) berichteten eine signifikant bessere Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der kompletten Symptomreduktion von CINV im Vergleich zu Placebo (bei Whiting et al. OR = 3,82; 95% KI: 1,55–9,42; bei Smith et al. OR = 2,9; 95% KI: 1,8–4,7).

Im Vergleich zu aktiven Vergleichsmedikationen (Antipsychotika und Prokinetika) konnte die Metaanalyse von Smith et al. (2015) über 4 RCTs allerdings keinen Vorteil der Cannabinoidmedikation erkennen (OR = 2,0; 95% KI: 0,7–5,4). Die berechnete Stärke der Wirksamkeit betrug in dieser Studie für Cannabinoide im Vergleich zu Placebo eine NNT von 4:1, im Vergleich zu konventionellen Antiemetika eine NNT von 12:1.

Die qualitative Analyse von 4 RCTs zum pädiatrischen Einsatz von Nabilon erbrachte inkonsistente Ergebnisse in der antiemetischen Wirksamkeit im Vergleich zu Prochlorperazin, Domperidon und Metoclopramid, aus denen sich keine Therapieempfehlung für oder gegen Cannabinoide bei der CINV-Behandlung bei Kindern ableiten ließ (Phillips et al. 2016). In der Übersichtsarbeit von van den Elsen et al. (2014) fand sich zum Einsatz von Cannabinoiden bei älteren Patienten mit CINV nur eine RCT-Studie, die einen vergleichbaren Therapieerfolg bei THC und Prochlorperazin beobachtete.

Aus diesen zusammengefassten Befunden leiteten Tafelski et al. (2016) eine Evidenz für die Wirksamkeit von Cannabinoiden in der CINV-Therapie im Vergleich zu Placebo, aber auch zu aktiven Vergleichsmedikationen ab, die von moderater Qualität ist. Anhand der vorliegenden Zahlen schätzten die Autoren den Grad der Wirksamkeit der Cannabinoide zur kompletten Symptomreduktion von CINV im Vergleich zur aktiven oder Placebo-Me-

dikation mit einer NNT von 4:1 ab, bemängeln aber das Fehlen von aktuellen Studien, die Antiemetika der neuen Generation (5-HT_3 oder NK1-Antagonisten) als Vergleichsmedikation einsetzen. Dadurch ist die evidenzbasierte Einschätzung der Wirksamkeit von Cannabinoiden im Vergleich zu effektiveren Antiemetika der aktuellen Leitlinienbehandlung von CINV nicht möglich.

Verträglichkeit und Sicherheit

Von den 6 systematischen Reviews untersuchten 4 Studien die Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischen Cannabinoiden. Es wurden konsistent mehr Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Cannabinoiden beobachtet als unter Placebo oder aktiver Vergleichsmedikation.

Die qualitative Analyse von van den Elsen et al. (2014) sah das vermehrte Auftreten von Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen und psychologischen Nebenwirkungen bei Cannabinoiden als sehr problematisch bei der Therapie von älteren Patienten und forderte eine kritische Abwägung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses sowie eine behutsame Dosierung von Cannabinoiden in dieser Patientengruppe. Auch Tramer et al. (2001) stellten eine geringere Verträglichkeit und Sicherheit der Cannabinoide im Vergleich zu konventionellen antiemetischen Medikationen fest und schätzten den Grad der Verträglichkeit über die Patientenanzahl, die behandelt werden muss, um bei einem Patienten eine negative Auswirkung der Medikation hervorzurufen („number needed to harm", NNH), auf 4–20:1.

In der Übersichtsarbeit von Whiting et al. (2015), die weiter unten detailliert beschrieben wird, wurde ein signifikant höheres Auftreten von Nebenwirkungen beim Einsatz von Cannabinoiden (nicht nur bei CINV) im Placebo-Vergleich beobachtet, das im Mittel 3-fach höher lag (OR = 3,0; 95% KI: 2,4–3,8). Umgerechnet entspricht das einer NNH von 6:1 für das Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung bei der Therapie mit medizinischen Cannabinoiden.

Signifikant mehr Studienabbrüche aufgrund der Medikamentenunverträglichkeit wurden für Cannabinoide im Vergleich zu Placebo (Risiko-Ratio [RR] = 6,9; 95% KI: 2,0–24) und konventionellen Antiemetika (RR = 3,2; 95% KI: 1,3–8) berichtet (Smith et al. 2015). Umgerechnet entspricht das einer NNH von 8:1 bzw. 16:1 im Vergleich zu Placebo bzw. der aktiven Vergleichsmedikation für das Risiko eines Studienabbruchs aufgrund der Unverträglichkeit von Cannabinoiden.

Aus diesen zusammengefassten Befunden leiteten Tafelski et al. (2016) eine Evidenz für eine geringere Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischen Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo aber auch zu aktiven Vergleichsmedikationen ab, die von moderater Qualität ist. Anhand der vorliegenden Zahlen schätzten die Autoren den Grad der Verträglichkeit der Cannabinoide im Vergleich zur aktiven oder Placebo-Medikation mit einer NNH von 6:1 ab.

Der geringe Abstand zwischen den Kennzahlen zur Wirksamkeit (NNT = 4:1) und zur Verträglichkeit (NNH = 6:1) erlaubt nur ein sehr geringes therapeutisches Fenster für Cannabinoide bei der Behandlung von CINV, in dem die Vorteile die Nachteile überwiegen.

Kritische Würdigung

Die qualitative Analyse von Tafelski et al. (2016) über 6 systematische Reviews mit insgesamt 43 berücksichtigten RCTs stellt die umfangreichste und aktuellste Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei der Behandlung von CINV dar. Die Arbeit ist von hoher methodischer Qualität und Evidenz, liefert aber keine detaillierte Analyse der RCTs, sondern bewertet und fasst die Übersichtsbefunde zusammen. Damit gehen Detailinformationen, wie Behandlungsdauer, Einzel- und Gesamtstichprobenumfänge, Dosierung oder Art des Cannabinoids in den Einzelstudien verloren. Aufgrund der Konsistenz der Befunde und der umfangreichen Überschneidungen der Studienpools der einzelnen systematischen Reviews stellt das aber kein großes interpretatives Hindernis dar.

Der belegten Wirksamkeit von Cannabinoiden zur kompletten Symptomreduktion von CINV, die Tafelski et al. (2016) anhand ihrer Analyse feststellten, steht allerdings ein hohes Nebenwirkungsprofil entgegen, wodurch sich das therapeutische Fenster stark verengt. Hierzu berechneten die Autoren die

NNT und NNH aus den vorliegenden Daten der Metaanalysen und schätzten diese über alle Studien hinweg ab.

Klare Kritik wurde an dem Fehlen aktueller RCTs geübt, die 1. die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei CINV im Vergleich zu Antiemetika der neuen Generation vergleichen und 2. den additiven therapeutischen Effekt von Cannabinoiden bei einer Leitlinienbehandlung der CINV untersuchen. Hierbei wäre auch die gezielte Untersuchung von verschiedenen Unterformen der CINV (akut, verzögert, antizipatorisch), der Therapieform (präventiv, „breakthrough") sowie des Therapieerfolgs („Breakthrough-Rate") essenziell.

Diese Aspekte wurden in der Arbeit von Tafelski et al. (2016) nicht berücksichtigt, was höchstwahrscheinlich auf mangelnden Angaben in den Einzelstudien beruht. Allerdings gehen die Autoren in ihrer Diskussion darauf ein, dass Cannabinoide als Therapieoption bei Krebspatienten, die refraktär auf die konventionelle (Leitlinien-) Behandlung der CINV reagieren, erforscht werden soll. Trotz verbesserter Antiemetika entwickeln immer noch bis zu 20% der Krebspatienten eine CINV, obwohl sie eine prophylaktische, antiemetische Behandlung mit Leitlinienmedikamenten erhielten. Diese Breakthrough-Therapie stellt eine große klinische Herausforderung dar, nicht nur zahlenmäßig, sondern auch, weil die CINV für die Patienten eine starke Belastung darstellt.

Whiting et al. (2015)

Das systematische Review randomisiert-kontrollierter Studien ist insgesamt von sehr guter methodischer Qualität und hoher Evidenz (Evidenzgrad 1). Entsprechend der Einschätzung nach ROBIS (Whiting et al. 2016) wird das Risiko für Bias in der Gesamtarbeit als niedrig, speziell für dieses Indikationsgebiet aber als moderat eingestuft. Ursächlich für die niedrigere Bewertung sind methodische und interpretative Mängel in der Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden bei Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapiepatienten wurden 28 randomisiert-kontrollierte Studien (37 Berichte, 1.772 Patienten) eingeschlossen. 25 der analysierten 28 Studien wiesen ein hohes „Publikationsalter" (>25 Jahre) auf. Die Autoren schätzten das Risiko für Bias bei 23 der eingeschlossenen Studien als „hoch", bei 5 Studien als „unklar" ein. Metaanalytische Berechnungen zur Wirkung von Cannabinoiden in der antiemetischen Begleitbehandlung von Krebspatienten in der Chemotherapie basierten auf 3 RCTs, die innerhalb der letzten 10 Jahre durchgeführt wurden und eine Gesamtstichprobe von 102 Patienten umfassten.

- Patienten: Menschen mit jeglicher Art von Krebserkrankung, die aufgrund der chemotherapeutischen Behandlung Symptome von Übelkeit und Erbrechen entwickelten. In einigen Studien (n = 6) zeigte eine vorherige konventionelle antiemetische Therapie bei diesen Patienten keine Wirkung.
- Interventionen: Nabilon (n = 14 Studien), Dronabinol (n = 3 Studien), Nabiximols (n = 1 Studie), Levonantradol (n = 4 Studien), THC (n = 6 Studien). 2 Studien untersuchten zusätzlich die Effekte einer kombinierten Therapie von Dronabinol und Ondansetron oder Dronabinol und Prochlorperazine. Die Dauer der Medikation variierte zwischen 4 Tagen und einem Chemotherapiezyklus.
- Kontrollbedingungen: Placebo (8 Studien), davon zudem mit Vergleichsmedikation (3 Studien), ausschließlich Vergleichsmedikation (20 Studien). Als Vergleichsmedikation wurde Prochlorperazin (15 Studien), Chlorpromazin (2 Studien), Domperidon (2 Studien) sowie Alizaprid, Hydroxyzin, Metoclopramid und Ondansetron (jeweils 1 Studie) verwendet.
- Ergebnisvariablen:
  „Komplette oder partielle Reduktion von Übelkeit und Erbrechen" (primäre Ergebnisvariable), in einigen Studien auch „Einschätzung von Appetit und Nahrungsaufnahme".
  Die „partielle Reduktion der Symptomatik" wird zumeist an der Anzahl der Episoden oder anhand der Intensität der Symptomatik ermittelt. Über die diesbezüglich eingesetzten Messinstrumente machten Whiting et al. (2015) keine näheren Angaben.
  Zur „Einschätzung der Intensität von Übelkeit"

wurde teilweise vom Einsatz visueller Analogskalen (Linie mit Freihandeintrag) oder Numerischer Rating-Skalen berichtet.
Die „Erfassung der Symptomstärke von Erbrechen“ wurde meist über die Anzahl der Episoden und die Häufigkeit von Würgeattacken operationalisiert.

Wirksamkeit

Whiting et al. (2015) identifizieren in allen 28 ausgewerteten Studien Hinweise aus vielen primären und sekundären Ergebnisvariablen auf eine Verbesserung der Symptomatik und klinische Relevanz der Cannabinoide in dieser schwer erkrankten Patientengruppe. Bezüglich der primären Ergebnisvariablen „komplette oder partielle Reduktion von Übelkeit und Erbrechen“ wurden die Vergleiche der Cannabinoide gegenüber einem Placebo oder einer aktiven Vergleichsmedikation teilweise signifikant, teilweise nicht.

Die Fallzahlen der Studien waren oftmals klein. Von allen gefundenen Studien sind 3 Placebo-kontrollierte RCTs im Parallelgruppendesign von jüngerem Publikationsalter (Duran et al. 2010; Melhem-Bertrandt et al. 2014; Meiri et al. 2007).

Das Risiko für einen Bias wurde von Whiting et al. (2015) bestimmt und die Ergebnisse dieser 3 Studien in einer Metaanalyse verglichen. Für die ersten beiden Studien wurde das Risiko als „hoch“ eingeschätzt, für die letztere als „unklar“. 2 Studien (Meiri et al. 2007; Melhem-Bertrandt et al. 2014) verwendeten Dronabinol mit einer Tageshöchstdosis von 15–20 mg. Die dritte Studie (Duran et al. 2010) setzte Nabiximols mit einer Tageshöchstdosis von 8 Sprühstößen (Gesamtdosis: 21,6 mg THC + 20 mg CBD) ein. Whiting et al. (2015) fassten die Ergebnisse aller 3 Studien hinsichtlich einer „kompletten Reduktion von Übelkeit und Erbrechen“ in einer Metaanalyse zusammen (n = 102 Probanden). Eine komplette Symptomreduktion von Übelkeit und Erbrechen war in der Cannabinoidgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe erhöht (OR = 3,82; 95% KI: 1,55–9,42). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant.

Aufgrund der schwachen Evidenz vergaben Whiting et al. (2015) ein „niedriges GRADE-Rating“ (Guyatt et al. 2011) für diesen Befund. Dies soll ausdrücken, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass weitere Forschung einen wichtigen Einfluss auf das Vertrauen der Forschungsgruppe in den Effektschätzer hat und diesen wahrscheinlich ändert.

Die Studie von Meiri et al. (2007) verglich Dronabinol auch mit der aktiven Vergleichsmedikation Ondansetron (Tagesdosis: 8–16 mg) sowie einer Kombinationstherapie von Ondansetron (Tagesdosis: 8–16 mg) und Dronabinol (Tagesdosis: 10–20 mg) hinsichtlich der Linderung von Übelkeit und Erbrechen sowohl bezüglich der akuten als auch der verzögerten Übelkeit. Der Anteil der Patienten mit Zytostatikabehandlung, der ein „vollständiges Ausbleiben von Übelkeit und Erbrechen“ berichtete, war unter Dronabinol (57%) ähnlich groß wie bei der Therapie mit Ondansetron (58%) und höher als unter der Kombinationstherapie (47%) oder unter Placebo-Gabe (20%). Die Gruppenunterschiede zwischen Dronabinol und Placebo wurden statistisch nicht signifikant, eventuell aufgrund der kleinen Stichprobengröße.

Die von Whiting et al. (2015) berechneten ORs für die Studie von Meiri et al. (2007) betrugen für den vollständigen Therapieerfolg unter der Dronabinol-Behandlung OR: 3,9; 95% KI: 0,8–19,1 sowie für die Kombinationstherapie von Dronabinol und Ondansetron OR: 3,0; 95% KI: 0,6–14,5; jeweils im Vergleich zum Placebo. Beide waren statistisch nicht signifikant. Von insgesamt 10 Studien, die Cannabinoide hinsichtlich der „(teilweisen) Remission von Übelkeit und Erbrechen“ verglichen, hatten 4 einen aktiven Komparator (Proclorperazin). In 2 der Studien zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Cannabinoide, in 2 weiteren Studien nicht.

Für diese aktiven Medikationsvergleiche wurden von Whiting und Kollegen keine Metaanalysen berechnet und auch kein GRADE-Rating durchgeführt.

Verträglichkeit und Sicherheit

Von den 3 Studien, die Whiting et al. (2015) bezüglich der Wirksamkeit von Cannabinoiden metaanalytisch untersuchten, erfassten 2 Studien (Duran et al. 2010; Meiri et al. 2007) auch Nebenwirkungen der Medikamente. Duran et al. (2010) verglichen die Wirksamkeit von Nabiximols mit einem Placebo bei gleichzeitiger Medikation mit

verschiedenen regulär verabreichten Antiemetika (Ondansetron, Dexamethasone, Tropisetron oder Granisetron). In der Studie trat bei 86% der Patienten der Nabiximols-Gruppe mindestens eine Nebenwirkung auf, in der Placebo-Gruppe bei 67% der Patienten. In beiden Gruppen kam es jeweils in einem Fall zu einer von den Autoren als „schwerwiegend beschriebenen Erschöpfungssymptomatik". Bei einer Patientin kam es nach der Verabreichung von Nabiximols zu „transienten, psychotischen Symptomen" und „Symptomen von Angst", die sich nach 3 Stunden vollständig zurückbildeten (Duran et al. 2010).

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe waren „Somnolenz" (57%), „Schwindel" (43%), „Verwirrung" (25%), „Mundtrockenheit" (25%) und „Angstzustände" (25%).

Meiri et al. (2007) dokumentierten das Auftreten mindestens einer Nebenwirkung bei 71–88% der Patienten aller Interventionsgruppen (Dronabinol, Ondansetron und Kombinationstherapie aus Dronabinol und Ondansetron) und bei 50% in der Placebo-Gruppe. Die höchste Nebenwirkungsrate wurde unter der Gabe von Ondansetron beobachtet. Bei den mit Dronabinol behandelten Patienten waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen Durchfall (24%), Asthenie/Kraftlosigkeit (12%) und Müdigkeit/Erschöpfung (12%). Obwohl in allen 4 Gruppen „nicht näher spezifizierte, schwerwiegende Nebenwirkungen" bei insgesamt 6 Patienten auftraten, zeigte sich kein höheres Risiko in den Interventionsgruppen.

Whiting et al. (2015) untersuchten in ihrem systematischen Review ebenfalls die Verträglichkeit und Sicherheit medizinischer Cannabinoide. 10 der 28 eingeschlossenen Studien zu „Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapiepatienten" untersuchten auch das Auftreten von Nebenwirkungen, sodass für die Bewertung des Nebenwirkungsprofils von Cannabinoiden bei der antiemetischen Begleitbehandlung einer Chemotherapie eine Gesamtstichprobe von n = 784 Probanden vorlag. Das Risiko für Nebenwirkungen war bei der Intervention mit medizinischen Cannabinoiden gegenüber der Behandlung mit einem Placebo signifikant erhöht. Die von Whiting et al. (2015) berechneten ORs für das „Auftreten mindestens einer Nebenwirkung" wurden für jedes Cannabinoid separat berechnet und variierten zwischen 0,49 für Meiri et al. (2007) und 12,57 für Chan et al. (1987). Diese Zahlen sollten mit Vorsicht verwendet werden, da der Forschergruppe bei der Berechnung ein Fehler unterlaufen sein könnte (s. unten: Kritische Würdigung).

Kritische Würdigung

Im Vergleich zu anderen Übersichtsarbeiten schließt das systematische Review von Whiting et al. (2015) eine hohe Anzahl an Studien (n = 28) ein, die die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Chemotherapie-begleitenden Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten untersuchten. Die RCTs werden umfassend nach verschiedenen Ergebnisparametern geordnet. Die dargestellte Datenlage zeichnet sich dadurch aus, dass nur 3 der Studien innerhalb der letzten 10 Jahre veröffentlicht wurden, und dass 25 Studien älter als 25 Jahre sind. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit heute gängigen Therapieformen ist dadurch eingeschränkt.

Es liegt nur eine RCT vor, in der die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei CINV mit einem 5-HT3-Antagonisten (Ondansetron) verglichen wird. Für NK1-Antagonisten und atypische Neuroleptika (Quetiapin, Olanzapin) wurden gar keine Studien gefunden. Ebenso wurde die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Behandlung antizipatorischer CINV in den berücksichtigten RCTs nicht untersucht.

Die 3 aktuellsten Studien mit n = 102 Teilnehmern zeigen metaanalytisch eine signifikante Überlegenheit der Cannabinoide gegenüber der Behandlung mit einem Placebo bei der vollständigen Symptomremission. Bei der Interpretation der Einzelstudien ist zu berücksichtigen, dass in der Studie von Duran et al. (2010) einige Patienten, parallel zu Nabiximols, Antiemetika mit unterschiedlichem Wirkstoff (Ondansetron, Tropisetron, Granisetron oder Metoclopramid), Dosierung und Darreichungsform erhielten. Dies erschwert die Bestimmung der Nabiximols-spezifischen Wirkung für den Behandlungserfolg. In der unveröffentlichten Studie von Melhem-Bertrandt (2014) erschweren fehlende Informationen zur Medikation mit (ggf.) weiteren Antiemetika die Einordnung der Studienergebnisse.

In den vorliegenden Studien wurden Cannabinoide nur im Rahmen von relativ kurzer Therapiedauer von 4 oder 5 Tagen gegeben. Katamnesen wurden, falls überhaupt, nur innerhalb von maximal 5 Tagen durchgeführt. Längerfristig angelegte Studien wären wichtig, in denen Cannabinoide in ihrer Effektivität über längere Behandlungszeiträume von mehreren Chemotherapiezyklen getestet werden.

Whiting et al. (2015) treffen die Aussage, dass Cannabinoide eine bessere Symptomreduktion bei Übelkeit und Erbrechen erzielen als Placebo. Sie wird mit einem „niedrigen GRADE-Rating" versehen, womit die Arbeitsgruppe implizit weitere Forschung fordert, um die Konfidenz dieses Effektschätzers zu erhöhen.

Die Arbeitsgruppe trifft auch die Aussage, dass „Cannabinoide eine bessere Symptomreduktion bei Übelkeit und Erbrechen erzielen als andere Antiemetika". Dieser Aussage liegt die Evidenz von einer aktuelleren Studie zugrunde (Meiri et al. 2007). Hier erhielten Patienten entweder Dronabinol, Ondansetron, eine Kombinationstherapie aus Dronabinol und Ondansetron oder Placebo. Die Behandlung mit Dronabinol demonstrierte einen vergleichbar hohen Patientenanteil mit einer kompletten Reduktion der Symptomatik von Übelkeit und Erbrechen wie die Vergleichsmedikation Ondansetron, aber keine Überlegenheit. Die Kombinationstherapie erbrachte keine zusätzliche Verbesserung im Vergleich zur Einzelmedikation (Daten s. oben).

Die 4 älteren Studien mit aktivem Komparator (Proclorperazine) zeigten ein uneinheitliches Bild. Für diese aktiven Medikationsvergleiche wurden von Whiting et al. (2015) keine Metaanalysen berechnet und auch kein GRADE-Rating durchgeführt. Der Gesamtaussage der Forschergruppe, dass „Cannabinoide in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit einer antiemetischen Vergleichsmedikation überlegen" sind, liegt aus unserer Sicht eine nicht ausreichende, aktuelle Evidenzlage zugrunde. Weitere Forschung ist nötig, um die Konfidenz dieses Effektschätzers zu erhöhen. Die Daten aus einer Studie legen aber nahe, dass Dronabinol gleich effektiv ist wie ein heute gängiges Antiemetikum (Meiri et al. 2007).

Eine weitere Einschränkung in der Datenauswertung von Whiting et al. (2015) stellt die mangelnde Differenzierung der Studienergebnisse nach Art der Therapie dar: Es wird nicht berichtet, ob Cannabinoide prophylaktisch oder als Breakthrough-Therapie bei CINV eingesetzt wurden, und welche Wirksamkeit sie für die unterschiedliche Therapieform hatten. Diese Befunde wären für die klinische Praxis von hoher Relevanz.

Whiting et al. (2015) werten die inkludierten RCTs auch hinsichtlich der Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei der Chemotherapie-begleitenden Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten aus. Bei unserer Re-Analyse der Daten sind uns Unstimmigkeiten aufgefallen, die auf eine fehlerhafte Berechnung der ORs deuten. Konkret ist zu vermuten, dass die Forschergruppe um Whiting bei der Auswertung der Studie von Meiri et al. (2007) die Häufigkeit des „Auftreten mindestens einer schweren Nebenwirkung" anstatt der Ergebnisse für das „Auftreten mindestens einer Nebenwirkung" als Berechnungsgrundlage verwendeten. Da „schwere Nebenwirkungen" sehr viel seltener auftraten als „mindestens eine Nebenwirkung", ist das ermittelte OR von 0,49 (95% KI 0,07–3,44) zu niedrig. Es unterschätzt das Auftreten von cannabinoidassoziierten Nebenwirkungen deutlich, da nicht nur 2 von 17 behandelten Patienten unter Dronabinol „behandlungsbedingte Nebenwirkungen" verspürten, sondern 14 von 17. Auch in der Placebo-Gruppe wiesen statt 3 Patienten insgesamt 7 von 14 Patienten eine „behandlungsbedingte Nebenwirkung" auf. Das daraus resultierende Kreuzproduktverhältnis stellt trotz der erhöhten Fallzahlen in beiden Gruppen ein stärkeres Auftreten von Nebenwirkungen unter der Cannabinoidbehandlung fest.

Als Korrektum der fehlerhaften Berechnung ist nicht nur das Risiko für Nebenwirkungen unter Cannabinoidbehandlung bei antiemetischer Indikation als leicht höher einzustufen, sondern auch das Nebenwirkungsrisiko der Dronabinolbehandlung.

Abschließend soll auch hier die begrenzte Studiendauer und unzureichende Nachuntersuchungen erwähnt werden. Längerfristig angelegte Studien wären wichtig, in denen Cannabinoide in ihrer Verträglichkeit und Sicherheit über längere Behandlungszeiträume von mehreren Chemotherapiezyklen zu testen sind.

Appetitstimulation bei HIV und Aids

Whiting et al. (2015)

Das inhaltlich umfassende systematische Review randomisiert-kontrollierter Studien zum Thema „Appetitstimulation bei Menschen mit HIV und Aids“ ist insgesamt von sehr guter methodischer Qualität und hoher Evidenz (Evidenzgrad 1) (OCEBM 2011). Entsprechend der Einschätzung nach ROBIS (Whiting et al. 2016) wird das Risiko für Bias in der Gesamtarbeit als niedrig, speziell für dieses Indikationsgebiet aber als moderat eingestuft. Ursächlich für die niedrigere Bewertung sind methodische und interpretative Mängel in der Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden. Zur Bewertung der Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden bei der Appetitstimulation bei HIV oder Aids-Patienten wurden 4 RCTs mit einer Gesamtstichprobe von 255 Patienten eingeschlossen und qualitativ analysiert. Das Risiko für einen Bias wurde von Whiting et al. (2015) bei allen 4 US-amerikanischen Studien als „hoch“ eingestuft (◘ Tab. 4.5).

- Patienten: Erwachsene Menschen, die an HIV oder Aids erkrankt waren. Die Mehrzahl (mit Ausnahme einer Studie, n = 67) der Patienten hatte einen krankheitsbedingten Gewichtsverlust ihres normalen Körpergewichts von ≥2,25 kg oder Untergewicht. Die antiretrovirale Therapie war bei einem Teil der Patienten für mindestens 4 Wochen stabil eingestellt.
- Interventionen: Alle 4 Studien verabreichten Dronabinol (Tagesdosis: 5–10 mg). Eine Studie hatte eine zusätzlich Interventionsgruppe, in der die Teilnehmer Cannabis rauchten (maximale Tagesdosis: 3 Zigaretten mit 4% THC-Gehalt). Eine andere Studie testete zusätzlich die Effekte einer Kombinationstherapie aus Dronabinol (Tagesdosis: 5 mg) und Megestrol-Acetat (Tagesdosis: 750 mg).
- Kontrollbedingungen: Placebo (3 Studien) sowie Megestrol-Acetat (Tagesdosis: 750 mg) als Vergleichsmedikation (1 Studie).
- Ergebnisvariablen: „Körpergewicht“ und „Gewichtszunahme“ wurde in allen Studien über einen Untersuchungszeitraum von 3–12 Wochen erfasst.

◘ Tab. 4.5 Tabellarische Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und Appetitstimulation bei HIV und Aids“ (geordnet nach Evidenzgrad)

Appetitstimulation bei HIV und Aids

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Whiting et al. (2015)	SR MA	n* = 4 n** = 255	Erwachsene mit fortgeschrittener HIV-Infektion (n* = 3) Erwachsene mit Aids-Erkrankung (n* = 1)	Dronabinol (n* = 4) (5–10 mg/Tag); Cannabis (n* = 1) (maximal 3 × 4% THC-Zigaretten/Tag)	Placebo (n* = 3) Megestrol Acetat (n* = 1)	Körpergewicht und Gewichtsveränderung, vereinzelt Einschätzung von Appetit, Übelkeit, täglicher Kalorienzufuhr oder allgemeiner Performanz	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 4); methodische/interpretative Mängel bei der Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden	1	moderat

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

Eine „Einschätzung des Appetits“ und der Übelkeit“ wurde anhand von visuellen Analogskalen oder numerischen Skalen, die „Erfassung der täglichen Kalorienzufuhr“ oder der „allgemeinen Performanz“ wurden vereinzelt erhoben.

Wirksamkeit

In 3 Studien (Abrams et al. 2003; Beal et al. 1995; Struwe et al. 1993) konnte eine Stabilisierung oder leichte Zunahme des Gewichts festgestellt werden. Dieser Effekt war in einer Studie (Abrams et al. 2003) unter der Cannabinoidbehandlung statistisch signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (Dronabinol vs. Placebo: p = 0,004; THC vs. Placebo: p = 0,021). In der 4. Studie (Timpone et al. 1997) zeigten die mit Dronabinol behandelten HIV-Patienten nach 12 Wochen eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 2,0 kg (SD = ± 1,3 kg) im Vergleich zu ihrem Eingangsgewicht. Die mit Megestrol-Acetat oder Megestrol-Acetat und Dronabinol Behandelten hatten eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 6,5 kg (SD = ± 1,1 kg) bzw. 6,0 kg (SD = ±1,0 kg).

Eine Metaanalyse über diese 4 Studien konnte von Whiting et al. (2015) aufgrund der heterogenen Datenstruktur nicht durchgeführt werden. Odds-Ratios wurden nur für eine Studie (Beal et al. 1995) aus 88 Patientendaten für die Gewichtszunahme um >2 kg/6 Wochen für Dronabinol im Vergleich zu Placebo berechnet (OR = 2,2; 95% KI: 0,68–7,27). Dieser nicht signifikante Befund wird von Whiting et al. (2015) mit einem „niedrigen GRADE-Rating“ versehen und postuliert, dass weitere Forschung die Vertrauenswürdigkeit dieses Effektschätzers erhöhen und sehr wahrscheinlich auch verändern wird. Whiting et al. (2015) berichten, dass begrenzte Evidenz für Hinweise auf eine größere Appetitzunahme, einen größeren Anteil an Körperfett und eine verbesserte Funktionsfähigkeit bei Dronabinol-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Gabe vorliege.

Diese Ergebnisse – von der Autorengruppe nicht dargestellten Ergebnisse zu sekundären Ergebnisvariablen – wären in einzelnen Studien beobachtet worden, die Zusammenhänge hätten oft keine statistische Signifikanz erzielen können (Whiting et al. 2015).

Verträglichkeit und Sicherheit

In 2 (Beal et al. 1995; Timpone et al. 1997) der 4 inkludierten Studien wurden behandlungsbedingte Nebenwirkungen erfasst und von Whiting et al. (2015) in der metaanalytischen Berechnung zur Verträglichkeit und Sicherheit der Cannabinoidbehandlung berücksichtigt. Die Studie von Beal et al. (1995) stellte bei insgesamt 139 untersuchten Patienten fest, dass die Behandlung mit Dronabinol im Vergleich zu Placebo zu signifikant mehr Nebenwirkungen (bei 43,1% vs. 13,4% der Dronabinol bzw. Placebo-behandelten Patienten) führte, was sich auch in dem von Whiting et al. (2015) berechneten OR von 4,87 (95% KI: 2,1–11,3) widerspiegelt. Ebenso traten unter Dronabinol signifikant mehr schwere Nebenwirkungen auf (bei 6 von 72 Patienten; 8,3%) als unter Placebo (0 on 67 Patienten). Dabei kam es bei einem mit Dronabinol behandelten Patienten zu Tachykardie, die weiteren aufgetretenen (zum Teil schweren) Nebenwirkungen wurden von den Autoren nicht näher spezifiziert.

Für die Nebenwirkungsneigung von Dronabinol in der Studie von Timpone et al. (1997) berechneten Whiting et al. (2015) eine OR von 0,44 (95% KI: 0,1–3,2), womit weniger Nebenwirkungen unter Dronabinol auftraten als unter Placebo. Allerdings sind die Berechnung und die daraus folgende Schlussfolgerung nicht korrekt, da in dieser Studie gar keine Placebo-Gruppe im Studiendesign inkludiert war, sondern Megestrol-Acetat als aktiver Komparator verwendet wurde (s. unten: Kritische Würdigung).

Kritische Würdigung

Die systematische Übersichtsarbeit von Whiting et al. (2015) liefert eine umfassende aggregierte Evidenz zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Appetitstimulation bei HIV und Aids-Erkrankungen. Es gibt noch 2 weitere RCTs, die in der Übersichtsarbeit von Lutge et al. (2013) zu diesem Thema berücksichtigt wurden (Haney et al. 2005, 2007), nicht aber bei Whiting et al. (2015). Insgesamt stammt die geringe existierende Evidenz aus Studien, die zwischen 1993 und 2003 durchgeführt wurden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Situation heutiger HIV/Aids-Patienten, die mit modernen Kombinationstherapien behandelt werden, ist dadurch sehr begrenzt.

Die Methodik des systematischen Reviews von Whiting et al. (2015) ist insgesamt sehr gut, weist aber nach unserer Einschätzung für diesen Indikationsbereich 2 Schwächen auf:

- Bei der Re-Analyse des Studienpools stellten wir fest, dass die Studie von Abrams et al. (2003) nicht die inhaltlichen und methodischen Einschlusskriterien erfüllt und folglich von der Bewertung der Wirksamkeit von Cannabinoiden hätte ausgeschlossen werden müssen. Diese Studie untersuchte primär die Sicherheit von Cannabinoiden (gerauchtes medizinisches Cannabis oder Dronabinol im Vergleich zu Placebo) bei HIV-Patienten in Bezug auf mögliche Veränderungen der Immunparameter sowie der Viruslast.
  Die eingeschlossen HIV-Patienten waren entsprechend ihres Body-Mass-Indexes (BMI) zu Studienbeginn entweder „moderat übergewichtig" oder „nahe der Grenze zum Übergewicht" (durchschnittlicher BMI: 25,0–25,6). Es wurden keine essensbezogenen Aspekte (z. B. tägliche Nahrungszufuhr, Appetit, Übelkeit und Erbrechen) erhoben, und zu keinem Untersuchungszeitpunkt wurde ein erkrankungsbedingter Gewichtsverlust der teilnehmenden Patienten erfasst oder berichtet. Zudem bleibt unklar, ob die teilnehmenden Patienten überhaupt an einer Symptomatik von Appetitlosigkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen litten.
  Im Vergleich zu allen 4 inkludierten Studien verzeichnete die Studie von Abrams et al. (2003) die stärksten Effekte der Cannabinoidbehandlungen auf die Gewichtszunahme. Da die untersuchte Patientengruppe aber nicht die typische Charakteristik der HIV-Patienten aufweist, die eine Behandlung zur Appetitstimulation benötigen, ist die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse sehr limitiert.
  Ebenso sind die Ergebnisse von Struwe et al. (1993) mit Vorsicht zu interpretieren. Durch die geringe Teilnehmerzahl zu Studienbeginn und die hohe Abbruchquote beendeten nur 5 der 12 Teilnehmer die Untersuchung, die nun die kritische Masse zur Bewertung der appetitstimulierenden Wirkung von Dronabinol bei HIV/Aids-Patienten in dieser Studie bildet.
  Ohne Berücksichtigung der Studienergebnisse von Abrams et al. (2003) und Struwe et al. (1993) stellen die verbleibenden 2 RCTs heterogene Befunde zur appetitstimulierenden Wirkung von Dronabinol fest. Im Vergleich zum Ausgangsgewicht zeigte sich in einer Studie eine Gewichtsstabilisierung (mittlere Gewichtszunahme: 0,1 kg) nach 6 Wochen Dronabinol-Behandlung (Beal et al. 1995), während eine andere Studie eine mittlere Gewichtsabnahme um 2 kg nach 12 Wochen Dronabinol-Behandlung beobachtete (Timpone et al. 1997).
  Die beiden RCTs, die von Whiting et al. (2015) nicht berücksichtigt wurden, wiesen ein unklares oder hohes Bias-Risiko auf (Lutge et al. 2013) und stellten eine signifikant ($p < 0{,}01$) stärkere Gewichtszunahme bei 10 HIV-Patienten fest, wenn sie Marihuanazigaretten mit einem höheren Wirkstoffgehalt (3,9% THC bei Zigaretten) oder Dronabinol in höherer Dosierung (10 mg Dronabinol) einnahmen im Vergleich zu den niedriger dosierten Darreichungsformen (Haney et al. 2007). Ebenfalls konnte die Anzahl an täglichen Malzeiten sowie die Kalorienaufnahme durch Marihuana und Dronabinol signifikant gesteigert werden, mit stärkeren Effekten bei höherer Dosierung.
  Die zweite Studie (Haney et al. 2005) stellte ebenso eine signifikant höhere tägliche Kalorienaufnahme bei 30 HIV-Patienten fest, wenn sie Marihuana rauchten (Wirkstoffgehalt: 1,8–3,9% THC) oder Dronabinol (10–30 mg) einnahmen im Vergleich zu Placebo ($p < 0{,}01$). Allerdings zeigte sich dieser stimulierende Effekt der Cannabinoide nicht bei normalgewichtigen Patienten.
  Nach unserer Bewertung muss die derzeitig sehr schwache und heterogene Datenlage durch neue Studienergebnisse ergänzt werden, um einen appetitstimulierenden und gewichtssteigernden Effekt von Cannabinoiden evidenzbasiert festzustellen.
- Die Nebenwirkungsneigung von Dronabinol scheint von der Forschergruppe um Whiting (2015) fehlerhaft bewertet worden zu sein, wie auch schon beim vorhergehenden Thema (s. oben). Diesmal wurde allerdings die Kontroll-

behandlung mit Megestrol-Acetat einer Placebo-Behandlung gleichgesetzt, woraus sich ein deutlich niedrigeres Nebenwirkungsrisiko für Dronabinol aus der Studie von Timpone et al. (1997) ergab. Unter Megestrol-Acetat traten häufiger Nebenwirkungen auf als typischerweise unter der Placebo-Behandlung. Als Korrektum der fehlerhaften Berechnung sind deshalb das Risiko für Nebenwirkungen unter Cannabinoid-behandlung zur Appetitstimulation und das Nebenwirkungsrisiko der Dronabinol-Behandlung als höher einzustufen.

Palliative Behandlung von Übelkeit, Appetit- und Gewichtsverlust

Mücke et al. (2016)

Die Autoren untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der palliativen Versorgung. Es weist eine sehr gute methodische Qualität auf (Evidenzgrad 1) (OCEBM 2011) und hat ein nach ROBIS (Whiting et al. 2016) niedrig eingestuftes Risiko für Bias. Eingeschlossen wurden 9 RCTs mit insgesamt n = 1.561 Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium einer Tumor-, HIV/Aids- oder Alzheimer-Erkrankung befanden.

Metaanalytische Berechnungen zur Wirksamkeit von Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo wurden für die Indikationsbereiche „Schmerz" (s. auch ► Abschn. 4.1) „Appetit", „Übelkeit/Erbrechen", „Gewichtsveränderung", „Schlafstörungen" und „gesundheitsbedingte Lebensqualität" durchgeführt. Insgesamt behandelten 7 der 9 RCTs die Aspekte „Übelkeit/Erbrechen", „Appetitstimulation" und/oder „Gewichtsveränderung", wobei 4 Studien Krebspatienten (n = 910) und 3 Studien HIV/Aids-Patienten (n = 251) untersuchten. Die Studien stammen mehrheitlich aus den USA, 2 RCTs wurden an Krebspatienten in Großbritannien und Europa durchgeführt. Die methodische Qualität der Studien wurde von Mücke et al. (2016) bei 5 der Studien als „niedrig" sowie bei 2 Studien als „moderat" bewertet (◘ Tab. 4.6).

- Patienten: Erwachsene Patienten (58–66 Jahre alt) mit einer diagnostizierten fortgeschrittenen Tumorerkrankung und erwachsene Patienten (39–43 Jahre alt) mit einer diagnostizierten fortgeschrittenen Aids-Erkrankung. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten wies eine krankheitsbedingte Kachexie oder Anorexie auf.
- Interventionen: Dronabinol (n = 5 Studien) mit Tagesdosierungen von 2,5–7,5 mg, in einer Studie bis zu 20 mg/Tag; Nabiximols mit einer Tagesdosierung von maximal 48 Sprühstößen (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD je Sprühstoß) oder transmukosales THC mit einer Tagesdosierung von maximal 48 Sprühstößen (2,7 mg THC je Sprühstoß) (n = 1 Studie); medizinisches Cannabis (n = 1 Studie) mit einer maximalen Tagesdosis von 3 Zigaretten à 4% THC-Gehalt; orale Gabe von pflanzlichem THC/CBD-Extrakt (Tagesdosis 5 mg THC + 2 mg CBD) oder von pflanzlichem THC-Extrakt (Tagesdosis 5 mg) (n = 1 Studie). In 2 Studien wurden zusätzlich Kombinationstherapien mit Megestrol-Acetat (750–800 mg/Tag) und Dronabinol (5 mg/Tag) durchgeführt.
  Die Studiendauer variierte zwischen 16 Tagen und 12 Wochen, betrug aber im Median 6–8 Wochen.
- Kontrollbedingungen: Placebo (n = 6 Studien), Megestrol-Acetat (750–800 mg) als einzige oder weitere Kontrollbedingung (n = 2 Studien)
- Ergebnisvariablen: „Gewichtsveränderung", „Kalorienaufnahme", „Stärke des Appetits" sowie die „Ausprägung von Übelkeit/Erbrechen" anhand visueller Analogskalen oder numerischer Ratings, Verträglichkeit.

Wirksamkeit

Um die therapeutische Wirksamkeit von Cannabinoiden bei krankheitsbedingtem Gewichtsverlust zu bestimmen, wurden insgesamt 4 RCTs analysiert. Eine Studie an n = 246 Krebspatienten konnte keine signifikante Gewichtsveränderung nach der 6-wöchigen Behandlung mit THC/CBD oder THC feststellen, weder gegenüber dem Ausgangsgewicht der Patienten noch gegenüber der Placebo-Behandlung (Strasser et al. 2006). Bei HIV/Aids-Patienten konnten 2 Studien (Abrams et al. 2003; Beal et al. 1995), die auch schon im vorhergehenden Abschnitt in der Analyse von Whiting et al. (2015) berücksichtigt und diskutiert wurden, eine Gewichtszunahme nach 3- bis 6-wöchiger Therapie

Tab. 4.6 Tabellarische Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und palliativtherapeutischer Einsatz bei Übelkeit, Appetitstimulation und Gewichtsveränderung“ (geordnet nach Evidenzgrad)

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Palliativtherapeutischer Einsatz bei Übelkeit, Appetitstimulation und Gewichtsveränderung									
Mücke et al. (2016)	SR MA	n* = 7 n** = 1161	Erwachsene mit fortgeschrittener Krebserkrankung (n* = 4) Erwachsene mit fortgeschrittener „HIV/AIDS-Erkrankung (n* = 3)	Dronabinol (n* = 5) (2,5–7,5 mg/Tag; maximal 20 mg/Tag) Nabiximols (n* = 1) (maximal 48 Sprays/Tag) THC-Mundspray (n* = 1) (maximal 48 Sprays/Tag) THC oral (n* = 1) (maximal 5 mg/Tag) THC/CBD oral (n* = 1) (5 mg THC + 2 mg CBD/Tag) Cannabis (n* = 1) (maximal 3 × 4% THC-Zigaretten/Tag)	Placebo (n* = 6) Megestrol Acetat (n* = 2)	Körpergewicht und Gewichtsveränderung, vereinzelt Einschätzung von Appetit, Übelkeit oder täglicher Kalorienzufuhr	Methodische Qualität der inkludierten RCTs: niedrig (n* = 4) mäßig (n* = 3)	1	niedrig

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

mit Dronabinol oder gerauchtem Cannabis beobachten, die sich signifikant von der Placebo-Behandlung unterschied (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) = 0,58; 95% KI: 0,22–0,52). Allerdings zeigte sich sowohl bei Krebs- wie auch bei HIV-Patienten die Therapie mit Megestrol-Acetat hinsichtlich der Gewichtszunahme wirkungsvoller als die Dronabinol- oder Kombinationstherapie von Megestrol-Acetat und Dronabinol (Jatoi et al. 2002; Timpone et al. 1997).

Die metaanalytische Berechnung der appetitstimulierenden Wirkung von Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo erbrachte über 3 Studien an Krebspatienten (Brisbois et al. 2011; Johnson et al. 2010; Strasser et al. 2006) und eine Studie an HIV-Patienten (Beal et al. 1995) einen gesteigerten Appetit in den mit Cannabinoiden behandelten Patienten, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant zur Placebo-Gruppe ausfiel (SMD = 0,65; 95% KI: –0,82–2,12). Die appetitstimulierende Wirkung von Cannabinoiden schien bei HIV-Patienten stärker ausgeprägt zu sein als bei Krebspatienten. Kein signifikanter Behandlungsunterschied konnte zwischen THC und Placebo bezüglich der täglichen Kalorienaufnahme bei 21 Krebspatienten nach 3-wöchiger Therapie festgestellt werden (SMD = 0,20; 95% KI: –0,66–1,06).

Eine leichte, aber statistisch nicht signifikante Verbesserung der Symptome von Übelkeit und Erbrechen wurde durch die Behandlung mit THC oder THC/CBD-Präparaten in 2 Studien an n = 420 Krebspatienten (Johnson et al. 2010; Strasser et al. 2006) und einer Studie an n = 130 HIV-Patienten (Beal et al. 1995) beobachtet. Die dazu gehörige Metaanalyse schloss die Daten von 2 RCTs (Beal et al. 1995; Johnson et al. 2010) ein (SMD = 0,20; 95% KI: –0,03–0,44).

Verträglichkeit und Sicherheit

Mücke et al. (2016) konnten über mehrere Studien hinweg metaanalytisch das Risiko des Auftretens von behandlungsbedingtem Schwindel und psychischen Störungen für die Cannabinoidbehandlung im Vergleich zum Placebo bestimmen. Es zeigte sich, dass in 4 Studien mit n = 823 Krebspatienten das Auftreten von Schwindel bei einer Cannabinoidbehandlung ähnlich hoch war wie bei Placebo (Risikodifferenz [RD] = 0,03; 95% KI: –0,02–0,08).

In 2 Studien an n = 181 HIV-Patienten berichteten die Patienten der Cannabinoidgruppe signifikant häufiger von psychischen und kognitiven Problemen (5 von 93 Patienten) als die der Placebo-Gruppe (0 von 88 Patienten) (RD = 0,05; 95% KI: 0,00–0,11). 3 Studien mit n = 582 Krebspatienten konnten allerdings kein signifikant häufigeres Auftreten von psychischen Problemen infolge der Cannabinoidbehandlung im Vergleich zu Placebo feststellen (RD = –0,01; 95% KI: –0,04–0,03) ebenso wie die Gesamtanalyse über alle 5 Studien (RD = 0,01; 95% KI: –0,02–0,04).

Zur Bestimmung der Verträglichkeit von medizinischen Cannabinoiden untersuchten Mücke et al. (2016) die Studienabbrüche aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen in 6 Studien (4 Studien zu Krebs, 2 zu HIV/Aids) metaanalytisch. Bei insgesamt n = 1031 Patienten kam es unter der Cannabinoidbehandlung zu tendenziell mehr Studienabbrüchen aufgrund der Unverträglichkeit (107 von 723 Patienten) als bei Patienten der Placebo-Gruppe (35 von 308 Patienten), wobei sich das Abbruchrisiko in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied (Risikoratio [RR] = 1,20; 95% KI: 0,85–1,71).

Zur Bestimmung der therapeutischen Sicherheit von medizinischen Cannabinoiden berechneten die Autoren über die gleichen 6 Studien das Risiko für „schwere, behandlungsbedingte Nebenwirkungen“. Auch hier zeigte sich, dass schwere Nebenwirkungen etwas häufiger bei Cannabinoidbehandlungen (185 von 723 Patienten) auftraten als unter Placebo (53 von 308 Patienten), der Unterschied der Risikoraten aber nicht signifikant ausfiel (RR = 1,15; 95% KI: 0,88–1,49).

Kritische Würdigung

Das systematische Review von Mücke und Kollegen (2016) wurde sorgfältig durchgeführt und wertet den Nutzen von medizinischen Cannabinoiden speziell für Patienten in der Palliativversorgung aus. Sowohl Wirkparameter wie auch Nebenwirkungen und behandlungsbedingte Studienabbrüche wurden für Cannabinoid- und Placebo-Behandlungen metaanalytisch untersucht. Es schließt zu den Themen „Übelkeit/Erbrechen“, „Appetitstimulation“ und „krankheitsbedingtem Gewichtsverlust“ 3 Studien zu HIV/Aids-Erkrankung und

4 Studien zu Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium ein. Alle 3 Studien zu HIV/Aids-Erkrankung (Abrams et al. 2003; Beal et al. 1995; Timpone et al. 1997) waren auch in der Übersichtsarbeit von Whiting et al. (2015) zum Thema Appetitstimulation bei HIV/Aids enthalten und wurden im vorhergehenden Abschnitt (s. oben) bereits diskutiert. Durch die zusätzliche Berücksichtigung der Studien mit Krebspatienten stellt diese Arbeit eine Ergänzung zu Whiting et al. (2015) dar und erlaubt Vergleiche in der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei verschiedenen Patientengruppen.

Kritisch ist anzumerken, dass 2 Studien zu Krebserkrankungen (Jatoi et al. 2002; Brisbois et al. 2011) Abbruchquoten von über 50% aufzeigten und eine andere Studie (Johnson et al. 2010) vorrangig auf die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei tumorbedingten Schmerzen bei Krebspatienten fokussierte und deswegen Patienten inkludierte, die nicht oder nur geringfügig unter Symptomen von Übelkeit und Erbrechen litten und im Durchschnitt normalgewichtig waren (Gesamtstichprobe: BMI = 23,6).

Obwohl bei Studien der palliativmedizinischen Versorgung hohe Abbruchquoten schwer vermeidbar sind, kann nicht ausgeschlossen werden kann, dass die hohe Abbruchquote auf unerwünschte Nebenwirkungen oder auf eine fehlende Wirkung von medizinischen Cannabinoiden zurückgeführt werden kann. Das erschwert die Generalisierbarkeit der Daten. Andererseits ist aber auch zur Einschätzung der Therapieerfolge von Cannabinoiden wichtig zu berücksichtigen, dass Probleme in der Rekrutierung von Palliativpatienten für klinische Studien und daraus resultierende geringe Stichprobenumfänge es kleinen und moderaten Effekten erschweren, statistische Signifikanz zu erzielen. Da jedoch selbst leichte Verbesserungen in der Symptomatik von großer Bedeutung für Palliativpatienten sind, sollten die Therapieerfolge von Cannabinoiden in der palliativen Versorgung trotz der statistischen Unauffälligkeit Berücksichtigung finden.

Identifikation fehlender Evidenz

Die derzeitige Studienlage zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden bei „Übelkeit/Erbrechen", „Appetitstimulation" und „Gewichtsveränderung" von Menschen mit Zytostatikabehandlung, HIV und Aids oder in der palliativen Versorgung ist gering, größtenteils veraltet (>20 Jahre) und von eher minderer methodischer Qualität. Es fehlt vor allem an methodisch hochwertigen, aktuellen randomisiert-kontrollierten Studien, die fokussiert dieses Indikationsgebiet untersuchen.

Beim Einsatz von Cannabinoiden in der antiemetischen Begleitbehandlung von Krebspatienten mit zytostatischer Medikation wurden bisher nur recht kurze Behandlungszeiträume (4 Tage – 1 Chemotherapiezyklus) untersucht, sodass hier keine Ergebnisse zur Langzeittherapie vorliegen. Des Weiteren ist durch die veraltete Studienlage (25 von 28 Studien älter als 25 Jahre) die Übertragbarkeit der Studienergebnisse kritisch. Da sich innerhalb der letzten 25 Jahre die Art und Wirksamkeit der antiemetischen Therapie weiterentwickelt und verbesserte hat, muss die Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden gegen diese heute gängigen Antiemetika verglichen werden, um praxisrelevante Informationen für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen zu generieren. Dazu bedarf es randomisierter klinischer Studien mit den aktuellen leitlinienempfohlenen Substanzen und mit Cannabinoiden als Vergleichsbedingung sowie als „add on" zu etablierten Therapien. Eine explizite Unterscheidung der Therapieart (prophylaktisch oder „breakthrough") und der CINV-Form (akut, verzögert, antizipatorisch) sind dabei essenziell für die Übertragbarkeit der Erkenntnisse in den therapeutischen Bereich.

Bei den klinischen Studien zur Appetitstimulation bei HIV/Aids ist die geringe Zahl an RCTs, das Fehlen aktueller Arbeiten sowie die schlechte Methodik der Studien zu bemängeln. Die Studienlage zur Appetitstimulation bei palliativen Krebspatienten ist etwas besser, da sie neuere Studien mit niedriger bis mäßiger methodischer Qualität aufweist. Dennoch fehlen auch hier methodisch gut kontrollierte RCTs, vor allem aus dem europäischen Raum, da bisher nur 2 Studien aus Großbritannien und Europa vorliegen, die die appetitstimulierende Wirkung von Cannabinoiden unter randomisiert-kontrollierten Bedingungen untersuchten.

Aktuelle RCTs über den Einsatz von Cannabisblüten oder Cannabisharz liegen zur Behandlung

von Übelkeit/Erbrechen sowie Appetitstimulation bei chemotherapeutisch behandelten Krebs-, HIV-, Aids- oder Palliativpatienten derzeit nicht vor.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Methodisch hochwertige RCTs mit detaillierter Erfassung der Intensität von Übelkeit/Erbrechen, Appetit und Gewichtsveränderung sowohl für kurz- als auch langfristige Therapieformen
- Methodisch hochwertige RCTs für die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei CINV als Vergleichsmedikation sowie als „add on" zur leitlinienempfohlenen Medikation mit expliziter Berücksichtigung der Therapieart (prophylaktisch oder „breakthrough") und der CINV-Form (akut, verzögert, antizipatorisch)
- Aktuelle und methodisch hochwertige RCTs zur Untersuchung der Wirksamkeit von Cannabinoiden zur Appetitstimulation bei kachektischen/anorektischen HIV/Aids- oder Krebspatienten
- Berücksichtigung von appetit-, übelkeits- oder körpergewichtsbezogenen Aspekten bei der Wahl der Studienpopulation von RCTs zur Appetitstimulation
- Standardisierte Erfassung der Vorerfahrung mit Cannabis/Cannabinoiden zu Freizeitzwecken in der Studienpopulation sowie Subgruppenanalysen (naiv vs. erfahren) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden
- RCTs zur antiemetischen Begleitbehandlung bei zytostatischer Chemotherapie, die sich über langfristige Behandlungszeiträume von mehreren Chemotherapiezyklen erstrecken
- Aktuelle RCTs zum Einsatz von Cannabisblüten oder Cannabisharz bei Chemotherapiepatienten mit Krebserkrankungen, bei Patienten mit HIV- oder Aids-Erkrankung oder bei palliativen Patienten
- Untersuchung von alters- und geschlechtsspezifischen Effekten bei der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei antiemetischer oder appetitstimulierender Therapie

4.3.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 4.7 – Cannabisarzneimittel bei Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten

? Wie wirksam sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten im kontrollierten Vergleich?

Bei der Beantwortung dieser Frage wird zwischen dem therapeutischen Einsatz bei zytostatikainduzierter Übelkeit/Erbrechen (CINV) und der krankheitsbedingten Übelkeit/Erbrechen bei fortgeschrittener Krebserkrankung unterschieden. Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei CINV liegen 6 systematische Reviews mit insgesamt 43 RCTs vor (Tafelski et al. 2016), aus denen sich eine qualitativ moderate Evidenz sowohl für eine erhöhte Wirksamkeit (NNT = 4: 1) als auch ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko (NNH = 6: 1) von Cannabinoiden ableiten lässt. Dies gilt sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu konventionellen Antiemetika, wobei Antiemetika der neuen Generation (5-HT3 und NK1-Antagonisten) oder Neuroleptika bisher noch nicht vergleichend untersucht wurden (mit Ausnahme einer RCT mit Ondansetron).

Das aus dem Grad der Wirkung und Nebenwirkung resultierende Therapiefenster von Cannabinoiden bei CINV ist sehr klein, weshalb deren Einsatz als Erstlinienmedikation nicht empfohlen wird, aber als Breakthrough-Therapieoption bei refraktärer CINV trotz leitlinienempfohlener CINV-Prophylaxe durchaus Potenzial verspricht, aber zukünftig besser untersucht werden muss.

Das systematische Review von Whiting et al. (2015), welches insgesamt 28 RCTs mit unklarem oder hohem Risiko für Bias untersuchte, war die einzige Arbeit, die die 3 aktuellsten RCTs zum Einsatz von Cannabinoiden in der CINV-Therapie berücksichtigte und metaanalytisch untersuchte. Darunter war auch die bisher einzige randomisiert-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von Dronabinol gegen ein Erstlinienmedikament nach der heutigen Leitlinie zur Behandlung von CINV (Ondansetron; 5-HT_3-Rrezeptorantagonist) vergleicht. Die Metaanalyse von Whiting et al. (2015) über die 3 aktuellsten RCTs erbrachte signifikant bessere Therapieerfolge durch Cannabinoide bei „der vollständigen Remission von Übelkeit und Erbrechen" im Placebovergleich (OR = 3,82; 95% KI: 1,55–9,42), auch wenn auf Einzelstudien-Ebene dieser Unterschied im Therapieerfolg nicht immer signifikant ausfiel. In der CINV-Studie mit Dronabinol und Ondansetron als Vergleichs- und Kombinationsmedikation zeigte sich eine vergleichbare Symptomlinderung durch Dronabinol und Ondansetron (57–58% der Patienten mit vollständigem Ausbleiben von Übelkeit/Erbrechen), wobei der therapeutische Unterschied zum Placebo (20% der Patienten mit vollständigem Ausbleiben von Übelkeit/Erbrechen) aufgrund der kleinen Stichprobengröße keine statistische Signifikanz erzielte. Es wurde kein zusätzlicher Therapieerfolg in der Kombinationstherapie von Dronabinol und Ondansetron (47% der Patienten mit vollständigem Ausbleiben von Übelkeit/Erbrechen) beobachtet.

Durch den Mangel an neueren RCTs mit aktuellen Vergleichsmedikationen bei der Behandlung von CINV und die niedrige methodische Qualität der Studien wird die Konfidenz in die Evidenz zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei CINV nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft. Es fehlen Studiendaten zur Langzeittherapie mit Cannabinoiden (bisher untersuchte Studienzeiträume 4–5 Tage) sowie zur Wirksamkeit von medizinisch eingesetzten Cannabisblüten oder Cannabisharz bei CINV.

Die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Übelkeit und Erbrechen im Rahmen der Palliativtherapie wurde in 2 Studien an Krebspatienten untersucht, eine zusätzliche Studie lag zur Behandlung bei HIV-Patienten vor. Cannabinoide führten in allen Studien zu etwas besseren Therapieerfolgen, die sich allerdings statistisch nicht signifikant von der Placebo-Behandlung unterschieden.

Aufgrund der sehr geringen Studienlage und methodischen Unzulänglichkeiten in den Einzelstudien wird die Konfidenz in die Evidenz zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Übelkeit und Erbrechen nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Beantwortung der Frage 4.8 – Cannabisarzneimittel zur Appetitstimulation bei Aids- und Krebspatienten

? Wie wirksam sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel zur Appetit- und Gewichtsstimulation bei Patienten mit HIV/Aids oder fortgeschrittenen Krebserkrankungen im kontrollierten Vergleich?

Der Einsatz von Cannabinoiden zur Appetitstimulation bei krankheitsbedingtem Gewichtsverlust wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen HIV/Aids- und Krebserkrankungen mit jeweils 6 und 4 RCTs untersucht. Hierbei überschnitten sich die Studien zur Appetitstimulation bei HIV/Aids mit denen zur palliativen Behandlung.

In 2 Studien an HIV/Aids-Patienten und 3 Studien an Krebspatienten zeigte sich eine stärkere Appetitstimulation unter der Cannabinoidbehandlung, die sich aber nur in einer Studie signifikant von der Placebo-Bedingung unterschied. Die metaanalytische Berechnung von Mücke et al. (2016) bestätigt die leichte, aber nicht signifikant stärkere Appetitsteigerung durch Cannabinoide (SMD = 0,65; 95% KI: –0,82–2,12).

Heterogen ist die Befundlage bei der Gewichtsveränderung im Zuge der Cannabinoidtherapie. In 2 von 5 RCTs konnte eine Stabilisierung des Körpergewichtes bei HIV/Aids-Patienten durch eine Dronabinol-Behandlung erreicht werden (keine Veränderung zum Ausgangsgewicht), in 2 Studien kam es zur Gewichtszunahme (in einer nur bei höher dosiertem Dronabinol oder THC-reicheren Cannabiszigaretten), in einer anderen zur Gewichtsabnahme unter der Cannabinoidbehand-

lung. Auf Basis einer einzelnen Studie (Beal et al. 1995) ermittelten die metaanalytischen Berechnungen von Whiting et al. (2015) und Mücke et al. (2016) eine signifikant stärkere Gewichtszunahme unter Dronabinol im Vergleich zu Placebo. Eine signifikant höhere Kalorienzufuhr und Zunahme in der Anzahl an Malzeiten zeigten sich in 2 RCTs an insgesamt 40 HIV-Patienten vor allem bei Marihuana und Dronabinol in höherer Dosierung verglichen mit Placebo oder jeweils niedrigeren Cannabinoiddosierungen.

Von Krebspatienten liegen keine Daten zur Gewichtsveränderung im Zusammenhang mit einer palliativen Cannabinoidtherapie vor, allerdings zeigte sich eine leichte, aber nicht signifikante Steigerung der Kalorienzufuhr.

Die methodische Qualität der Studien zur Appetitstimulation ist mangelhaft, weisen entweder hohe Abbruchquoten, geringe Studienumfänge oder unpassende Studienpopulationen auf, die die Abschätzung der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Appetitstimulation kachektischer oder anorektischer HIV/Aids- oder Krebspatienten erschwert. Das verdeutlicht auch der Befund einer RCT, die einen stimulierenden Effekt von Cannabinoiden auf die Kalorienzufuhr nur bei HIV-Patienten mit Gewichtsproblemen, nicht aber bei normalgewichtigen Patienten beobachtete.

Aufgrund der begrenzten Studienzahl, der niedrigen methodischen Qualität und der heterogenen Befunde bei der Gewichtsveränderung wird die Konfidenz in die Evidenz zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Appetit- und Gewichtsstimulation nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft. Nach unserer Einschätzung bedarf es dringend methodisch hochwertiger, klinischer RCTs mit aktuellen Vergleichsmedikationen, um eine appetit- und gewichtsstimulierende Wirkung von Cannabinoiden evidenzbasiert nachzuweisen.

Bei Vergleichsuntersuchungen von Dronabinol und Megestrol-Acetat zur Steigerung von Appetit und Körpergewicht konnten 2 RCTs an über 500 HIV- und Krebspatienten eine signifikante Überlegenheit von Megestrol-Acetat gegenüber Dronabinol feststellen.

Beantwortung der Frage 4.9 – Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln bei Aids-, Palliativ- und Krebspatienten

? Wie verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Krebs, HIV/Aids- oder Palliativpatienten im kontrollierten Vergleich?

Hinsichtlich der Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei der antiemetischen oder appetitstimulierenden Therapie bei Krebs- und HIV/Aids-Patienten konnte einheitlich festgestellt werden, dass das Risiko, mindestens eine behandlungsbedingte Nebenwirkung zu entwickeln, bei der Therapie mit medizinischen Cannabinoiden signifikant höher ist als bei Placebo (OR: 1,4–12,6). Bei den einzigen beiden Studien, die bei der Berechnung von Whiting et al. (2015) ein niedrigeres Nebenwirkungsrisiko bei Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo feststellten, lag ein Datenfehler zugrunde.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schwindel, Schläfrigkeit, Erschöpfung, Orientierungslosigkeit, Verwirrung und Mundtrockenheit. Obwohl Whiting et al. (2015) bei der Analyse aller verfügbaren RCTs ein signifikant höheres Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen (OR = 1,41; 95% KI: 1,04–1,92) und Studienabbrüche aufgrund der Unverträglichkeit (OR = 2,94; 95% KI: 2,18–3,96) für die Cannabinoidbehandlungen im Vergleich zu Placebo feststellten, waren beide Risiken bei der Analyse palliativer Therapiedaten (Mücke et al. 2016) nicht signifikant erhöht. Als schwere Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Cannabinoiden zeigten sich u. a. Tachykardie, transiente psychotische Symptome, eine schwere Form der Erschöpfung und Halluzinationen.

Auch die Analyse zum therapeutischen Einsatz von Cannabinoiden bei CINV fand qualitativ moderate Evidenz für eine geringere Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischen Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo, aber auch zu aktiven Vergleichsmedikationen. Der Grad der Verträglichkeit der Cannabinoide im Vergleich zur aktiven oder Placebo-Medikation wurde mit einer

NNH von 6:1 abgeschätzt. Der geringe Abstand zwischen den Kennzahlen zur Wirksamkeit (NNT = 4:1) und zur Verträglichkeit (NNH = 6:1) erlaubt nur ein sehr geringes therapeutisches Fenster für Cannabinoide bei der Behandlung von CINV, in dem die Vorteile die Nachteile überwiegen.

Aufgrund der weitgehend konsistenten Befunde aus mehr als 70 klinischen Studien mit über 3.500 untersuchten Patienten, bei denen Cannabiniode für unterschiedliche Erkrankungen eingesetzt wurden, wird die Konfidenz in die Evidenz zur Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden nach CERQual (Lewin et al. 2015) als hoch eingestuft.

4.3.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Keine der gefundenen systematischen Übersichtsarbeiten untersuchte alters- oder geschlechtsspezifische Aspekte bei der Wirksamkeit der Cannabinoidtherapie. Zwar war die Mehrzahl der RCTs an erwachsenen Patienten durchgeführt worden, aber selbst hier gab es nicht untersuchte Altersunterschiede. Mücke et al. (2016) stellten deskriptiv fest, dass die Studienpopulation der Krebspatienten (Altersspanne: 55–68 Jahre) älter war als die der HIV-Patienten (Altersspanne: 39–43 Jahre).

Beim Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit bei beiden Krankheiten anhand gleicher Ergebnisvariablen können das Alter und ein damit verbundener, entwicklungsbedingter Unterschied in der Funktionalität des eCB-Systems einen wichtigen modulatorischen Einfluss haben. Eine gezielte Untersuchung von alters- und geschlechtsspezifischen Effekten könnte dazu beitragen, die Heterogenität der Datenlage zu begrenzen.

4.3.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur früheren Cannabis-Expertise

In der früheren Cannabisexpertise von Thomasius und Petersen (2007) finden sich keine Angaben zur Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden. Die Beurteilung der therapeutischen Potenziale und Risiken von Cannabinoiden in verschiedenen Indikationsbereichen stellt ein Novum in der vorliegenden Expertise dar und spiegelt die aktuell zunehmende Forschung im Bereich der therapeutischen Nutzung von Cannabis wider.

4.3.7 Hauptbefunde im Überblick

- Cannabinoide (Dronabinol, Nabilon, Levonantradol, Nabiximols) haben bei chemotherapeutisch behandelten Krebspatienten eine signifikant bessere antiemetische Wirkung als Placebo (OR = 3,82) (3 neuere RCTs) oder konventionelle Antiemetika (NNT = 4: 1) und scheinen in ihrer Wirksamkeit vergleichbar mit einem Leitlinienmedikament (Ondansetron) zu sein (eine neuere RCT).
- Insgesamt liegen zur antiemetischen Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chemotherapeutisch induzierter Übelkeit und Erbrechen viele alte Studien mit schlechter oder unklarer methodischer Qualität vor und keine (mit Ausnahme einer RCT) mit Antiemetika der neuen Generation (5-HT3- oder NK1-Antagonisten) oder Neuroleptika als Vergleichsmedikation. Die Konfidenz der Evidenz wird deshalb als niedrig eingestuft.
- Bei HIV/Aids-Erkrankungen können 4 von 5 RCTs eine leichte gewichtsstimulierende Wirkung von Cannabinoiden (Dronabinol, Cannabiszigaretten) feststellen. In einer der Studien zeigt sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Aktuelle RCTs zur Appetit- und Gewichtsstimulation fehlen. Die Konfidenz der Evidenz wird als niedrig eingestuft.
- Bei palliativ behandelten Krebs- und HIV/Aids-Erkrankten können Einzelstudien eine leichte, aber gegenüber Placebo-Gabe nicht signifikante Steigerung des Appetits (SMD = 0,65; 4 RCTs) sowie eine Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen (SMD = 0,20; 2 RCTs) durch Cannabinoide (Dronabinol,

Cannabiszigaretten) feststellen. Die Konfidenz der Evidenz wird als niedrig eingestuft.
- Nebenwirkungen treten bei der Behandlung mit medizinischen Cannabinoiden gegenüber Placebo signifikant häufiger auf, sind aber zumeist transient und nicht gravierend. Die Konfidenz der Evidenz wird als hoch eingestuft.
- Schwere Nebenwirkungen und Studienabbrüche aufgrund einer medikamentösen Unverträglichkeit treten bei der Untersuchung aller klinischen Anwendungsgebiete für Cannabinoide auf. Teilweise, aber nicht immer, liegen sie signifikant häufiger in den Interventions- als in den Kontrollgruppen vor.

Evidenzlage
- 9 systematische Reviews, von denen durch inhaltliche Überschneidungen 3 Arbeiten analysiert wurden, mit 43 RCTs (>2.000 Patienten) zum medizinischen Einsatz von Cannabinoiden bei Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie.
- 6 RCTs (295 Patienten) zur Appetit- und Gewichtstimulation bei HIV sowie
- 7 RCTs (649 Patienten) zur palliativen Versorgung.
- Methodische Qualität der Übersichtsarbeiten hoch bis moderat.

4.4 Gastroenterologische, neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen

Ulrich Preuss, Eva Hoch**, Luise Jakob, Chris Maria Friemel, Winfried Häuser, Burkhard Hinz, Martin Storr, Frank Petzke, Lukas Radbruch, Oliver Pogarell, Michael Schäfer, Miriam Schneider*

4.4.1 Einleitung

Neben den bereits in vorangegangenen Abschnitten behandelten somatischen Erkrankungen gibt es zudem Hinweise auf positive therapeutische Effekte von Cannabispräparaten bei weiteren körperlichen Indikationen. In diesem Abschnitt wird die Evidenzlage zur medizinischen Nutzung von Cannabis für eine Auswahl dieser weiteren Indikationen behandelt.

Wir beschränken uns dabei auf körperliche Indikationen, für welche die Anzahl der qualitativ verwertbaren Studien als ausreichend erachtet wurde, und beziehen uns auf unterschiedliche Indikationen:

Gastroenterologische Erkrankungen

Es konnte gezeigt werden, dass Komponenten des eCB-Systems, insbesondere beide CB-Rezeptoren, im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind und das System zudem an der Regulation der Nahrungsaufnahme, der gastralen Sekretion und der intestinalen Motilität und Sensitivität sowie an Entzündungsprozessen und Zellproliferation beteiligt ist (Izzo und Sharkey 2010; Storr et al. 2014; Maione et al. 2013).

Neurodegenerative Erkrankungen

Des Weiteren werden unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen in diesem Abschnitt behandelt, bei welchen eine therapeutische Nutzung von

* * Geteilte Erstautorenschaft.

Cannabis untersucht wurde und welche oftmals Veränderungen im eCB-System als Teil der Neuropathologie der jeweiligen Erkrankung zeigen. Dies betrifft beispielsweise Tremor und Blasenfunktionsstörung bei MS. Tremor (das rhythmisch wiederholende Zusammenziehen einander entgegenwirkender Muskelgruppen) und Blasenfunktionsstörungen sind häufig Begleitsymptome einer MS-Erkrankung und führen zu hohen Einschränkungen alltagspraktischer Fähigkeiten (Sliwa et al. 1996; Andrzejewski et al. 2016).

Der medizinische Einsatz von Cannabinoiden wurde darüber hinaus für Chorea Huntington (Allen et al. 2009; Van Laere et al. 2010), Epilepsie (Van Laere et al. 2010; Romigi et al. 2010; Ludanyi et al. 2008), Dystonien (präklinische Befunde, Rodriguez-Cueto et al. 2016) sowie für Morbus Parkinson (Andrzejewski et al. 2016) untersucht.

Intraokularer Druck/Glaukom

Weitere Studien weisen zudem auf die möglichen neuroprotektiven Wirkungen von Cannabinoiden hin, unabhängig von der Senkung des intraokularen Druckes bei Glaukom (Jin et al. 2000; Marsicano et al. 2002; Braida et al. 2003). Erhöhter intraokularer Druck und Glaukom zählen zu den häufigsten Gründen für Erblindungen.

4.4.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 4.4.4.)

Frage 4.10 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei gastroenterologischen Erkrankungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Menschen mit gastroenterologischen Erkrankungen?

Frage 4.11 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neurodegenerativen und neuroinflammatorischen sowie neurologischen Erkrankungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von neurodegenerativen und neuroinflammatorischen sowie neurologischen Erkrankungen?

Frage 4.12 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei Glaukom

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel zur Behandlung eines Glaukoms?

4.4.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Für diesen Abschnitt wurden 2 systematische Literaturrecherchen durchgeführt:

- eine globale Literaturrecherche (◘ Abb. 4.7 und ◘ Tab. 4.7) und
- ein Update der Literaturrecherche von Whiting et al. (2015) für systematische Reviews und randomisiert-kontrollierte Studien für die Jahre 2014–2016 (◘ Abb. 4.8).

Diese umfassenden Recherchen ergaben insgesamt 6 systematische Reviews (Whiting et al. 2015; Andrzejewski et al. 2016; Koppel et al. 2014; Yap et al. 2015; Gloss und Vickrey 2014; Volz et al. 2016) zur Anwendung von medizinischem Cannabis in der Behandlung von Menschen mit somatischen und neurologischen Erkrankungen, von denen letztendlich ein Review (Yap et al. 2015) ausgeschlossen wurde (◘ Abb. 4.7 und ◘ Tab. 4.7). Zusätzlich wurde über die Handsuche eine rando-

misiert kontrollierte Studie (Wong et al. 2012) identifiziert.

Die Originalarbeiten, die in den Übersichtsarbeiten gefunden und ausgewertet wurden, befassen sich mit den 3 im Folgenden dargestellten Indikationen „gastroenterologische Erkrankungen", „neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen" sowie „Glaukom".

Gastroenterologische Erkrankungen

Im Rahmen der globalen Literaturrecherche wurde 1 systematisches Review identifiziert (Volz et al. 2016). Darüber hinaus wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie mit n = 37 Personen (2 Männer) gefunden (Wong et al. 2012).

Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der ROBIS-Tools (Whiting et al. 2016) bewertet. Die randomisiert-kontrollierten Studien wurden mit der SIGN-Checkliste (SIGN 2015) hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Für alle Studien wurde ein

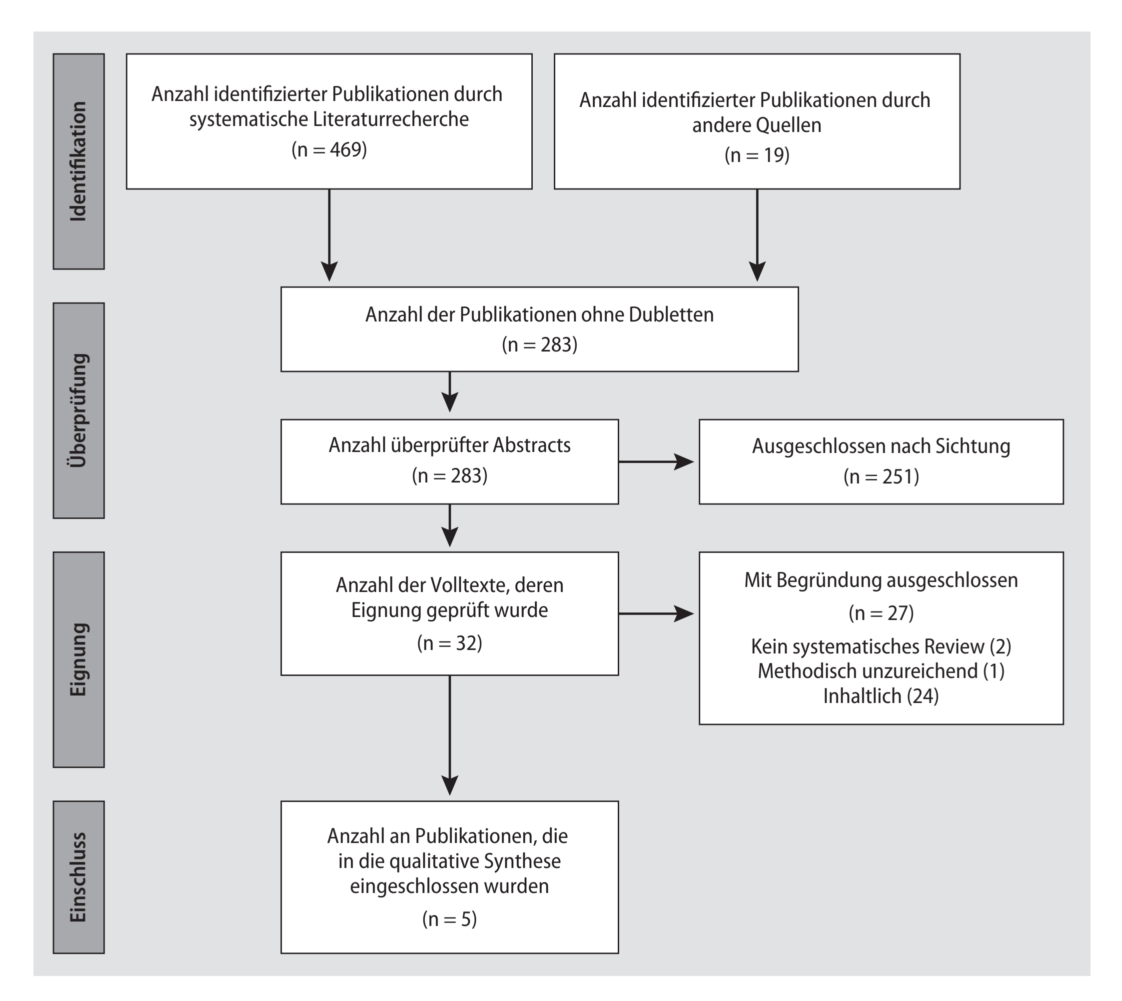


Abb. 4.7 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Reviews und Metaanalysen aus der Globalrecherche zum Thema „Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen"

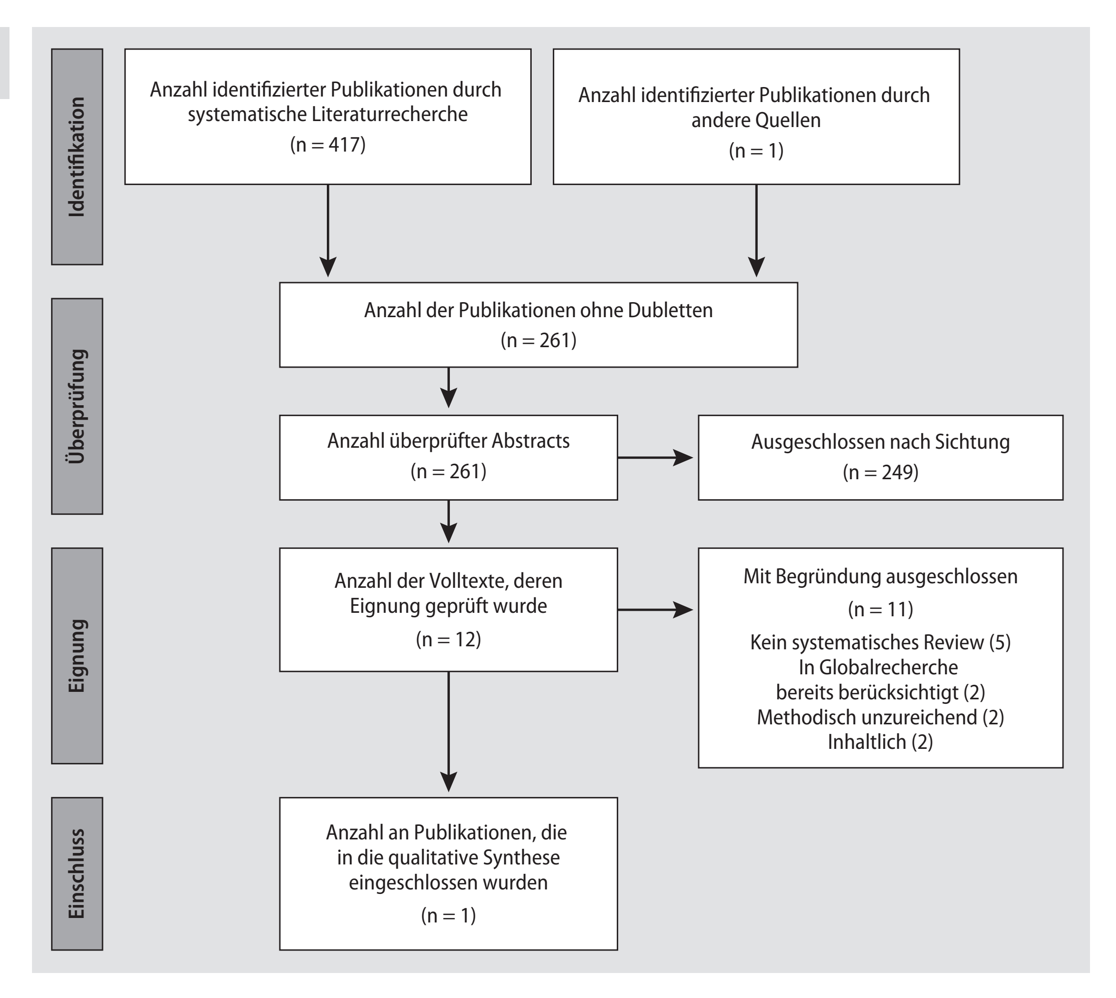


Abb. 4.8 PRISMA-Diagramm der gefundenen und inkludierten systematischen Reviews und RCTs aus der Aktualisierungsrecherche zum Thema „Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen"

Evidenzgrad vergeben (OCEBM 2011) und sie wurden in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz in die Evidenz wurde mit CERQual (Lewin et al. 2015) ermittelt.

Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Neurodegenerative/neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen

Multiple Sklerose

Tremor im Rahmen einer MS-Erkrankung

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden bei Tremor im Rahmen einer MS-Erkrankung wurden im Rahmen der globalen Recherche 2 Übersichtsarbeiten gefunden (Koppel et al. 2014; Andrzejewski et al. 2016). Da beide Arbeiten die gleichen Studien inkludierten, stützt sich diese

Expertise auf das methodisch bessere Review von Koppel.

Blasenfunktionsstörungen bei MS

Für die Indikation Blasenfunktionsstörungen bei MS wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert und berücksichtigt (Koppel et al. 2014).

Chorea Huntington

Es wurden im Rahmen der globalen Literaturrecherche 2 systematische Reviews (Koppel et al. 2014; Andrzejewski et al. 2016) identifiziert. Die aktuellere Arbeit (Andrzejewski et al. 2016) wurde trotz größerer methodischer Mängel eingeschlossen, da sie eine neuere Studie einbezogen hatte.

Epilepsie

Es wurden im Rahmen der globalen Literaturrecherche 2 systematische Reviews (Yap et al. 2015; Gloss und Vickrey 2014) identifiziert, aber nur die Arbeit von Gloss und Vickrey (2014) eingeschlossen. Das systematische Review von Yap et al. (2015) untersuchte keine RCTs, womit das formale Einschlusskriterium nicht erfüllt wurde.

In der Übersicht von Yap et al. (2015) wurden aus 103 identifizierten Studien 3 Fallserien – Davis und Ramsay (1994), n = 5; Lorenz (2004), n = 8; Porter und Jacobson (2013), n = 19 mit verschiedenen epileptischen Erkrankungen– in die Auswertung eingeschlossen. Die untersuchten Indikationen beinhalteten kindliche Epilepsien unterschiedlicher Art und Ausprägung. Jeweils eine Fraktion der in die Studien eingeschlossenen Fälle zeigte unter dem jeweiligen Cannabisprodukt (2 isomerische 3 (1,2-dimethyl-heptyl) Homologe von THC 1,2–4,0 mg täglich; Δ^9-Tetrahydrocannibinol 0,07–0,14 mg/kg/Tag, cannabidiolangereichertes Cannabis CBD mit einer Dosis von 0,5–28,6 mg/kg/Tag, THC-Dosis: 0,0–0,8 mg/kg/Tag) eine Abnahme der Anfallsfrequenz.

Alle Studien wurden in der Übersicht mit dem Evidenzgrad 4 nach OCEBM (2011) eingestuft. Die Studiendauer, die in 2 von 3 Fallserien erwähnt wird, erstreckte sich von mehreren Wochen bis zu weniger als einem Jahr. Allerdings fehlen in den eingeschlossenen Studien randomisierte und kontrollierte Studien völlig.

Dystonie

Es wurden 2 systematische Reviews aus der globalen Recherche (Koppel et al. 2014; Andrzejewski et al. 2016) identifiziert. Eingeschlossen wurde in diese Expertise das inhaltlich und an Studienzahl etwas umfassendere Review von Andrzejewski et al. (2016), obwohl es methodisch etwas schwächer war.

Morbus Parkinson

Es wurden ebenfalls 2 systematische Reviews (Koppel et al. 2014; Andrzejewski et al. 2016) identifiziert. Das Review von Koppel et al. (2014) schloss 2 Studien mit insgesamt n = 28 Personen ein, die Übersicht von Andrzejewski et al. (2016) bewertete RCTs mit insgesamt n = 63 Patienten. Eingeschlossen wurde in diese Expertise hier auch das inhaltlich und an Studienzahl etwas umfassendere Review von Andrzejewski et al. (2016), obwohl es methodisch etwas schwächer wie die Arbeit von Koppel et al. (2014) bewertet wurde.

Intraokularer Druck/Glaukom

Im Rahmen der globalen Recherche wurde eine Metaanalyse identifiziert (Whiting et al. 2015). Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der ROBIS-Tools (Whiting et al. 2016) bewertet. Die randomisiert-kontrollierten Studien wurden mit der SIGN-Checkliste (SIGN 2015) hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Für alle Studien wurde ein Evidenzgrad vergeben (OCEBM 2011) und sie wurden in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz in die Evidenz wurde mit CERQual (Lewin et al. 2015) ermittelt.

Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Übersichten der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische

Tab. 4.7 Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews zum Thema „Cannabis und gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische und andere Erkrankungen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische und andere Erkrankungen									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Volz et al. (2015)	SR	n* = 1 n** = 21	Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index CDAI 200–450) ohne ausreichende Therapie behandelt	2 Cannabiszigaretten pro Tag (0,5 g getrocknete Cannabisblüten pro Zigarette, 115 mg THC)	Placebo-identisch aussehende Zigaretten aus Cannabisblüten, THC wurde extrahiert (<0,4% THC)	Remission in der CDAI (weniger als 150 Punkte), 100-Punkte Reduktion im CDAI (%) und die Besserung der Lebensqualität (SF-36-Fragebogen)	Hohes Risiko für einen Bias in der eingeschlossenen Studie. Niedrige Stichprobengröße. Niedrige statistische Power.	1	niedrig
Koppel et al. (2014)	SR	n* = 5 n** = k. A.	Tremor bei MS	THC (Cannador Cannabisextrakt, 2, 5 mg pro Kapsel) bis zu 0,125 mg/kg Körpergewicht bis zu 2 × täglich (n* = 1); THC auftitriert von 15 auf 30 mg THC (2,5 mg THC und 0,9 mg CBD für 14 Tage) (n* = 1) Sativex Spray, selbsttitriert bis zu 65 mgTHC: 60 mg Cannabidiol (n* = 1), Sativex Spray, selbsttitriert bis zu 120 mg THC: 120 mg CBD (n* = 1) THC oder Cannabisextrakt (THC 1,5 mg: CBD 1,25-mg-Kapseln), maximale Dosis 25 mg THC über 15 Wochen (n* = 1)	Placebo (n* = 5) THC-Kapseln und THC: CBD-Kapseln (n* = 1)	Subjektive und objektive Kriterien, verschiedene Rating-Skalen	Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Zudem fehlen einige Studien in der Tabelle. Es wurde kein „Risk of Bias" bewertet.	3	hoch

Tab. 4.7 Fortsetzung

Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische und andere Erkrankungen									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Koppel et al. (2014)	SR	n* = 5 n** = k. A.	Tremor und Blasenfunktionsschwäche bei MS	THC (Cannador Cannabisextrakt, 2, 5 mg pro Kapsel) bis zu 0,125 mg/kg Körpergewicht bis zu 2 × täglich (n* = 1); THC auftitriert von 15 auf 30 mg THC (2,5 mg THC und 0,9 mg CBD für 14 Tage) (n* = 1) Sativex Spray, selbsttitriert bis zu 65 mgTHC: 60 mg Cannabidiol (n* = 1), Sativex Spray, selbsttitriert bis zu 120 mg THC: 120 mg CBD (n* = 1) THC oder Cannabisextrakt (THC 1,5 mg: CBD 1,25-mg-Kapseln), maximale Dosis 25 mg THC über 15 Wochen (n* = 1)	Placebo (n* = 5) THC Kapseln und THC: CBD Kapseln (n* = 1	Schwere des Tremors“ [klinische Rating-Skala (0–10)], Tremor Index, sichtbarer Tremor, Besserungen der Feinmotorik mittels zweier Tests („finger taping“, „pegboard insertion“). Schwere der Armataxie und der Frequenz und der Amplitude des Tremors. Patiententagebuch. Subjektive Numerische Rating-Skala, in einer Subskala das Ausmaß des Tremors, Tremor-Aktivitäten des täglichen Lebens (Tremor ADL)-Skala „Category Rating Scales“	Studien sind schwer vergleichbar, da viele verschiedene Outcomes erhoben wurden, die Administration, Dosierungen und Studiendesigns heterogen sind.	3	hoch

Tab. 4.7 Fortsetzung

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische und andere Erkrankungen									
Anrzejwski et al. (2016)	SR	n* = 3 n** = k. A.	Chorea Huntington	Cannabisextrakt (Δ9-THC THC und Cannabidiol, Sativex, bis zu 12 Sprays pro Tag über 12 Wochen	Placebo (n* = 3)	Subskalen (motorisch, kognitiv, psychiatrisch, funktional) der Unified Huntington"s Disease Rating Scale (UHDRs), Hospital Anxiety and Depression Skala (HADS), Neuropsychiatrisches Inventar (NPI), UHDRS-Subskala, Biomarker (Liquor-Proteinkonzentration, inkl. Tau, p-Tau und Amyloid β-42, Liquor-Monamin-Spiegel von MHPG, DOPAC, Tryptophan, 5-HIAA und HVA, Plasma-MiR24b, Liquor-Endocannabinoidspiegel von Anandamid, Palmitoylethanol-amind, 2-Arachidonoyglicerol, Liquor BDNF, Toxinsensitivität in Fibroblasten und die Gen-Expression von Genen des Endocannabinoidsystem in peripheren Lymphozyten.	Studien sind schwer vergleichbar. Viele verschiedene Outcomes, Administration, Dosierungen und Studiendesigns sind heterogen.	4	hoch

Tab. 4.7 Fortsetzung

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische und andere Erkrankungen									
Anrzejwski et al. (2016)	SR	n* = 3 n** = 29	Dystonie	Nabilon (0,03 mg/kg) (n* = 1) Cannabisextrakt (15 mg über 3 Wochen) (n* = 1), 100–600 mg CBD für 15 Wochen (n* = 1)	Placebo (n* = 3)	BFM Dystonie Rating Skala, TWSTRS	Kleine Fallzahlen	4	hoch
Anrzejwski et al. (2016)	SR	RCTs: n* = 4 Fallseien: n* = 2 open label Studien n* = 2 n** = 100	Patienten mit der klinischen Diagnose einer Parkinson-Erkrankung und „stabilen" Levo-Dopa induzierten Dyskinesien (25–50% des Tages) oder ≥2 in der UPDRS (Unified Parkinson"s Disease Rating Scale).	Cannabidiol (CBD (75 mg oder 300 mg pro Tag) für insgesamt 6 Wochen (n* = 1), CBD (150 mg pro Tag bis zu 600 mg) für 4 Wochen (n* = 1), 1g Cannabisblätter Inhalation (2,9% THC-Gehalt (n* = 1), Nabilon 0,03 mg/kg Körpergewicht (n* = 1), Cannabisextrakt (0,25 mg/kg Körpergewicht) über 4 Wochen (n* = 1), SR141716 als Cannabisrezeptor-Antagonist für 16 Tage (n* = 1)	Placebo (n* = 4)	UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), „Rush Dyskinesia Disability Scale", PDQ-39 (Parkinson-Disease Questionnaire 39), subjektive Besserung von Tremor, „Veränderung des UPDRS des Off-State-, Skalenwertes oder des Dyskinesie-Skalenwertes der des „ON"-, Status. Veränderungen des REM-Schlafes. Brief Psychiatric Rating Scale	Studien sind schwer vergleichbar, da viele verschiedene Outcomes erhoben wurden und die Administration, Dosierungen und Studiendesigns heterogen sind.	4	hoch
Gloss et al. (2014)	SR	n* = 4 n** = 48	Epilepsie	Cannabidiol bis 300 mg (n* = 4 Studien)	Placebo (n* = 4)	„Anfallsfreiheit für 12 Monate oder länger" oder 3-mal länger als das längste Intervall zwischen Anfällen. Sekundäre Outcomes beinhalten die Response-Rate nach 6 Monaten oder länger, objektive Daten zur Lebensqualität und adverse Ereignisse.	Die Fallzahl der Studien ist jeweils sehr klein, die Behandlungsdauer kurz. Es wurden keine für die Epilepsie relevanten Outcomes verwendet (z. B. 12 Monate Anfallsfreiheit).	1	niedrig

Tab. 4.7 Fortsetzung

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische und andere Erkrankungen									
Whiting et al. (2015)	SR MA	n* = 1 n** = 6	Okuläre Hypertension (Glaukom) oder frühes Engwinkelglaukom mit milden Gesichtsfelddefekten (MD <6 dB) und unbehandeltem intraokulärem Druck von >24 und <36 mm Hg in mindestens einem Auge.	Standardisierte Extrakte von Δ9-THC 5 mg, 20 mg Cannabidiol und 40 mg Cannabidiol (oromukosale Sprays oder sublingual, 4 × 5 min-Intervalle). Topische Glaukomtherapie musste beendet werden.	Placebo (n* = 1)	Messung des intraokulären Druckes	Eine einzige Studie mit sehr kleiner Fallzahl und komplexem Cross-over-Design	1	niedrig

* Anzahl inkludierter Studien; **Gesamtstichprobenumfang; MA = Metaanalyse; MS = multiple Sklerose; SR = systematisches Review; k. A. = keine Angaben

und andere Erkrankungen“ zeigen ◘ Tab. 4.7 und ◘ Tab. 4.8.

Gastroenterologische Erkrankungen

Volz et al. (2016)

In dieser Übersichtsarbeit wurden insgesamt n = 75 Studien identifiziert, n = 67 Abstracts evaluiert und nur 1 Studie inkludiert (Naftali et al. 2013). Die überprüften Indikationen umfassten die „chronische Pankreatitis“, „entzündliche Darmerkrankungen“, „Colitis ulcerosa“, „Morbus Crohn“ und „Reizblase“. In der eingeschlossenen Arbeit (Naftali et al. 2013) wurden n = 21 Studienteilnehmer mit Morbus Crohn (Crohn's Disease Activity Index: CDAI 200–450) ohne ausreichende Therapie behandelt.

Die Arbeit von Volz et al. (2016) wird nach OCEBM (2011) mit einem Evidenzgrad von 1 eingestuft. Das Risiko für einen Bias (Whiting et al. 2016) wurde als „niedrig“ eingeschätzt.

- *Patienten:* In der Studie von Naftali et al. (2013) wurden Personen mit M. Crohn eingeschlossen, die
  - ≥20 Jahre alt waren,
  - einen CDAI (Crohn's Disease Activity Index) von 200–450 aufwiesen sowie
  - unzureichende Wirkungen auf andere Behandlungsstrategien zeigten (≥1: Mesalamin, Kortikosteroide, Thiopurine, Methotrexat, Anti-TNFα ≥4 Dosierungen), bei stabiler Dosierung (Kortikosteroide: 1 Monat, Thiopurine: 3 Monate).
  - Ausschlusskriterien umfassten: Kurzdarmsyndrom, symptomatische Strikturen, abdominale Eingriffe (innerhalb der letzten 3 Monate), Schwangerschaft, psychische Störungen, Alkohol- und Substanzmittelkonsumstörungen, früherer Cannabisgebrauch.
- *Interventionen:* Angaben zur Medikation mit Angabe der jeweils zum Medikament eingeschlossenen Studien (n = 1 Studien): n = 11; 2 Cannabiszigaretten pro Tag (0,5 g getrocknete Cannabisblüten pro Zigarette, 115 mg THC.
- *Kontrollbedingungen:* Placebo (n = 1 Studien), Vergleichsmedikation (n = 0 Studien): Identisch

◘ Tab. 4.8 Tabellarische Übersicht der analysierten RCTs Studien zum Thema „Cannabis und gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische und andere Erkrankungen“ (geordnet nach Evidenzgrad)

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Gastroenterologische, neurodegenerative/neuroinflammatorische, neurologische und andere Erkrankungen									
Wong et al. (2012)	RCT	n = 37	IBS-D („irritable bowel syndrome“) (Rome III criteria), n = 35 Frauen, 2 Männer im Alter von 18–69 Jahren und einem BMI zwischen 21 und 56 (n = 2 BMI >40), keine sekundären Durchfälle.	Dronabinol (2 ×/Tag 2,5 mg und 5 mg), für jeweils 2 Tage	Placebo	Primäres Outcome: Kolontransit nach 24 h, sekundäre Outcomes: Kolontransit nach 48 h, Leerung des Colon ascendens t1/2, gastrale Leerung t1/2 und die Füllung des Kolons nach 6 h. Die molekulargenetische Charakterisierung umfasste die CNR1-Variante rs806378 und FAAH rs324420).	Studie mit kleiner Fallzahl. Allokation war nicht klar beschrieben. Kurze Studiendauer (4 Verabreichungen).	2	(+)

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtstichprobenumfang; BMI = Body-Mass-Index; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse

aussehende Zigaretten aus Cannabisblüten, THC wurde extrahiert (<0,4% THC).
- *Ergebnisvariablen:* In der ausgewerteten Studie von Naftali et al. (2013) waren als primärer Endpunkt die Remission, erfasst durch den CDAI (Crohn's Disease Activity Index, weniger als 150 Punkte) festgelegt. Sekundäre Endpunkte umfassten eine 100-Punkte-Reduktion im CDAI (%) und die Besserung der Lebensqualität (SF-36-Fragebogen).

Wirksamkeit

11 Patienten erhielten bis zu 2 Cannabiszigaretten im Vergleich zu 10 Patienten in der Placebo-Gruppe. Im Vergleich erreichten n = 5 Patienten unter dem Cannabisprodukt und n = 1 Person unter Placebo den primären Endpunkt (50% vs. 10% p = 0,43). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (Naftali et al. 2013). In den sekundären Ergebnisvariablen zeigte sich eine signifikante 100-Punkte-Reduktion im CDAI (Intervention: n = 10, 90%; Placebo: n = 4, 30%, p = 0,028) und eine Verbesserung der Lebensqualität (SF-36) ≥50 Punkte, (Intervention: +28, Placebo: +5, p = 0,04). Die CRP-Reduktion um ≥0,05 mg (Ergebnisse der Interventionsgruppe: n = 3, Placebo-Gruppe: n = 2, p = 0,43) war nicht signifikant.

Verträglichkeit und Sicherheit

Aus der Studie von Naftali et al. (2013) wurden keine schwere Nebenwirkungen, neuropsychiatrische Symptome oder Entzugserscheinungen nach dem Absetzen des Cannabis beobachtet. Mögliches Suchtverhalten wurde erfasst, jedoch von den Autoren nicht berichtet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen eines regelmäßigen Cannabiskonsums bei medizinischen Indikationen nicht abgeschätzt werden können (da keine validen Daten hierzu vorliegen). Die Indikationsstellung eines individuellen Heilversuchs sei in jedem Falle kritisch und unter einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung zu diskutieren.

Kritische Würdigung

Die Autoren der Übersichtsarbeit (Volz et al. 2016) kamen zu dem Schluss, dass die Studienlage für den Einsatz von Cannabisprodukten bei gastroenterologischen Erkrankungen bisher noch nicht abschließend beurteilt werden kann, da randomisierte klinische Studien mit ausreichender Patientenzahl bisher fehlen. Daher kann auf der Basis der aktuellen Datenlage höchstens ein individueller Heilversuch mit Cannabinoiden bislang nur bei M. Crohn zur Linderung krankheitsspezifischer Symptome und nach Versagen aller etablierten medikamentösen Therapie empfohlen werden.

Die Autoren schlussfolgern, dass für Cannabinoide bei diesen Indikationen derzeit kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden kann, ebenfalls zeigte sich kein Einfluss auf das Ausmaß der Entzündung. Die Applikationsform des Rauchens von Cannabisprodukten ist nicht als gesundheitsfördernd zu werten.

Wong et al. (2012)

Die RCT untersuchte Personen mit IBS-D („irritable bowel syndrome", Reizdarmsyndrom; Rome-III-Kriterien) im Alter von 18–69 Jahren und einem BMI zwischen 21 und 56 (n = 2 BMI >40), keine sekundären Durchfälle (n = 35 Frauen, 2 Männer). Insgesamt wurden n = 36 Personen mit IBS-D freiwillig randomisiert (◘ Tab. 4.8).

Die Studie wurde mit einem Evidenzgrad von 2 (OCEBM 2011) eingestuft, die methodische Qualität der Studie war nach SIGN (2015) akzeptabel (+).
- *Patienten:* 37 Studienteilnehmer mit IBS-D („irritable bowel syndrome", Reizdarmsyndrom; Rome-III-Kriterien), n = 35 Frauen, n = 2 Männer im Alter von 18–69 Jahren und einem BMI zwischen 21 und 56 (n = 2; BMI >40), keine sekundären Durchfälle.
- *Intervention:* Untersucht wurde der Vergleich der Wirkungen von 2× täglich verabreichtem Dronabinol 2,5 mg und 5 mg, jeweils 2 aufeinanderfolgende Tage, auf den gastralen, intestinalen und Kolontransit bei Patienten, die bisher kein Cannabis konsumiert haben. Außerdem wurden mögliche Einflüsse von Varianten des Cannabis-1-Rezeptors (CNR1) und der „Fatty-Acid-Amide Hydrolase" (FAAH) auf die Transitwirkungen von Dronabinol untersucht.
- *Kontrollbedingung:* Placebo (n = 13).

- *Ergebnisvariablen:* Primärer Endpunkt war der Kolontransit nach 24 Stunden. Sekundäre Outcomes umfassten den Kolontransit nach 48 Stunden, Leerung des Colon ascendens $t_{1/2}$, gastrale Leerung $t_{1/2}$ und die Füllung des Kolons nach 6 Stunden. Die molekulargenetische Charakterisierung umfasste die CNR1 Varianten rs806378 und FAAH rs324420).

Wirksamkeit

Es konnte keine Wirksamkeit von Dronabinol auf den gastrointestinalen Transit nach 24 h festgestellt werden, ebenfalls fanden sich keine signifikanten Ergebnisse auf die sekundären Ergebnisparameter wie den Transit des Kolons oder die Leerung des Colon ascendens, der Magenentleerung (p = 0,88) oder der Füllung des Kolons (zur Messung der Passage des Dünndarms, p = 0,53). Keine Assoziationen zwischen den Varianten der FAAH rs324420 (p = 0,46) und CNR1 rs806378 (p = 0,14) mit den Behandlungsvariablen konnten gefunden werden. Eine Wirksamkeit auf Symptome des RDS oder relevante Daten, die über 48 Stunden hinausgehen, wurden nicht erhoben.

Verträglichkeit und Sicherheit

Ohne Angabe von Zahlen zeigten sich laut der Autoren beim Vergleich des Wirkstoffes mit Placebo keine Unterschiede hinsichtlich Verträglichkeit oder Sicherheit. Keine Daten, die über 48 h hinausgehen.

Kritische Würdigung

Diese randomisiert-kontrollierte klinische Studie mit kleiner Fallzahl konnte keine Wirksamkeit von Dronabinol in 2 Dosierungen auf die gastrointestinale Nahrungspassage (Magen, Dünndarm, Kolon) nachweisen. Ebenfalls ergaben sich keine statistisch signifikanten Hinweise auf eine Assoziation zwischen genetischen Varianten des Cannabisrezeptors (CNR1) und der FAAH mit Behandlungsvariablen. Symptome wurden nicht untersucht. Ein klinischer Benefit oder ein Risiko lässt sich durch diese Studie nicht aufzeigen.

Neurodegenerative/neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen – hier: Tremor bei MS

Koppel et al. (2014)

Die Übersichtsarbeit wird mit einem Evidenzgrad von 3 bewertet (OCEBM 2011). Das Risiko für einen Bias wird nach ROBIS (Whiting et al. 2016) mit „hoch“ eingeschätzt (Bereich Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS). Ursächlich für diese Bewertung sind methodische und interpretative Mängel in der Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden.

- *Patienten:* Untersucht wurden in allen Studien Personen mit Tremor bei vorbestehender MS. Einzelstudien:
  - Fox et al. (2004) untersuchten 14 Patienten mit „sichtbarem Tremor der oberen Extremität“ (18–64 Jahre alt).
  - Vaney et al. (2004) rekrutierten Patienten mit klinisch gesicherter MS.
  - Wade et al. (2004) schlossen Patienten mit klinisch bestätigter MS, stabilem Zustand und stabiler Medikation über 4 Wochen ein, kein gleichzeitiger Cannabiskonsum für die Studienperiode.
  - Zajicek et al. (2003) schlossen Patienten ein mit klinisch gesicherter Diagnose einer MS im Alter von 18–64 Jahren in stabilem Zustand in den letzten 6 Monaten.
  - Collin et al. (2010) untersuchten Patienten mit allen Subtypen der MS mit einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten.
- *Interventionen:*
  - Die RCT von Fox et al. 2004 verwendete THC (Cannador Cannabis Extrakt, 2,5 mg pro Kapsel) bis zu 0,125 mg/kg Körpergewicht bis zu 2 × täglich (vs. Placebo).
  - Vaney et al. (2004) titrierten 15 auf 30 mg THC (Kapseln, 2,5 mg THC und 0,9 mg CBD für 14 Tage) vs. Placebo.
  - Collin et al. (2010) verwendeten Sativex Spray, selbsttitriert bis zu 65 mg THC: 60 mg Cannabidiol.

  - Wade et al. (2004) setzten ebenfalls Sativex Spray ein, selbsttitriert bis zu 120 mg THC: 120 mg CBD.
  - Zajicek et al. (2003) arbeiteten mit THC oder Cannabisextrakt (THC 1,5 mg: CBD 1,25 mg Kapseln), maximale Dosis 25 mg THC über 15 Wochen.
- *Kontrollbedingungen:*
  - Placebo (5 Studien), davon zudem mit Vergleichsmedikation (1 Studie) die THC Kapseln und THC: CBD-Kapseln mit Placebo verglich Zajicek et al. (2003).
- *Ergebnisvariablen:*
  - Fox et al. (2004) verwendeten als primäre Ergebnisvariable die „Schwere des Tremors" mittels einer klinischen Ratingskala (0–10) mit Bestimmung eines Tremor-Index, sichtbarer Tremor, Besserungen der Feinmotorik mittels zweier Tests („finger taping", „pegboard insertion"), Schwere der Armataxie, der Frequenz und der Amplitude des Tremors.
  - Bei Vaney et al. (2004) wurde eine Änderung der Tremors basierend auf einem Patiententagebuch evaluiert.
  - Collin et al. 2010 erfassten mittels der subjektiven Numercial Rating Scale in einer Subskala das Ausmaß des Tremors.
  - Wade et al. (2004) verwendeten eine Tremor-Aktivitäten des täglichen Lebens- (Tremor-ADL-) Skala.
  - Zajicek et al. (2003) erfassten die Zielsymptome mit einer Subskala des „Category Rating Scales.

Wirksamkeit

Die Autoren der Übersichtsarbeit kommen zu dem Schluss, dass THC und oral verabreichte Cannabisprodukte wahrscheinlich bei der Behandlung des MS-bezogenen Tremors nicht wirksam sind. Ebenfalls ist das THC-CBD Spray (Nabiximols) möglicherweise bei dieser Indikation nicht wirksam. Hinsichtlich der VAS-Auswertungen des Tremors findet sich kein Unterschied (p = 0,81), ebenso in der Category Rating Scale (p = 0,308), Tagebuchaufzeichnungen (p = 0,25), Numerical Rating Scale (p = 0,26) und Tremor Index (p = 0,55). Ebenfalls werden keine Besserung in anderen sekundären Outcome-Kriterien des Tremors berichtet.

Verträglichkeit und Sicherheit

- Fox et al. (2004): Nebenwirkungen des Cannabisextraktes waren generell als „mild" eingeschätzt, ähnlich wie bei früheren Studien mit MS-Patienten.
- Vaney et al. (2004): Nebenwirkungen der Medikamente vs. Placebo-Gruppe waren in der Häufigkeit ähnlich, aber etwas verstärkt in der Cannabisbehandlung. Laut den Autoren habe sich die geringe Toxizität der Cannabisprodukte daran gezeigt, dass 27 Patienten der Wirkstoffgruppe (54% der ITT-Gruppe) hohe orale Erhaltungsdosen von bis zu 20 mg THC pro Tag erhielten und gut vertrugen.
- Collin et al. 2010: In dieser Studie berichteten 46 (14%) der Patienten über Nebenwirkungen, von denen n = 28 sich in der Wirkstoff- und n = 18 in der Vergleichsgruppe befanden. Die meisten (90%) der Ereignisse wurden von den Betroffenen mit „mild" oder „moderat" angegeben. 6 Nebenwirkungen betrafen psychische Beschwerden und wurden als „schwer" eingestuft, konnten aber gut bewältigt werden.
- Wade et al. (2004): Insgesamt wurden in der Studie bei n = 80 Patienten in der Wirkstoff- wie auch in der Placebo-Gruppe hinsichtlich Nebenwirkungen befragt. Unter Cannabinoiden wurden n = 112 AEs erwähnt, darunter am häufigsten Schwindel (32%), Erschöpfung (15%) und Reizung an der Anwendungsstelle (26%). In der Placebo-Gruppe kam es zu n = 53 Erwähnungen, führend waren Schwindel (12,5%), Kopfschmerzen (16,3%) und Reizung an der Anwendungsstelle (22,5%). Die Autoren merkten an, dass das Studiendesign mit Selbsttitration der Medikation zu der geringen Rate der Nebenwirkungen beigetragen habe.
- In der Publikation von Zajicek et al. (2003) wird eine größere Anzahl von berichteten Nebenwirkungen in Tabelle 6 der Publikation festgehalten. In der Wirkstoffgruppe zeigten sich häufiger Symptome von Schwindel, Benommenheit und trockenem Mund.

Ebenfalls traten mehr Verstopfungen unter Cannabisextrakt auf, während Durchfälle und vermehrter Appetit in beiden Wirkstoffgruppen häufiger waren als unter Placebo.

Kritische Würdigung

Eine Wirksamkeit von Cannabinoiden bei der Behandlung des MS-assoziierten Tremors trotz der Fallzahl von n = 1.235 in die Studien eingeschlossenen Patienten ist nicht nachweisbar und unwahrscheinlich. Dies gilt für oral applizierte Cannabinoide wie auch Sativex Spray. Die Bewertung deckt sich mit der Beurteilung von Andrzejewski et al. (2016). Dieses Review wurde wegen Doppelungen der inkludierten Studien ausgeschlossen.

Neurodegenerative/ neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen – hier: Blasenfunktionsstörungen bei MS

Koppel et al. (2014)

Die oben bereits dargestellte Übersichtsarbeit ist die einzige, die bislang die Wirkung von Cannabinoiden auf Blasenfunktionsstörungen bei MS-Patienten zusammenfasste. Die Autoren identifizierten 4 Klasse-I-Studien, von denen die erste n = 135 Patienten mit MS und Detrusorüberaktivität mit Nabiximols Spray vs. Placebo untersuchte (Kavia et al. 2010). Eine weitere Studie (Wade et al. 2004) rekrutierte n = 160 Patienten mit MS und Blasenfunktionsstörungen mit Placebo oder Sativex Spray (Selbsttitration mit maximaler Dosis 120 mg THC/120 mg CBD). Die dritte Studie von Vaney et al. (2004) wählte ein randomisiertes Cross-over-Design für n = 57 Patienten und verglich Placebo mit 15–30-mg-Kapseln (Gehalt 2,5 mg Δ^9-THC und 0,9 mg Cannabidiol) über 14 Tage. Die vierte Studie (Zajicek et al. 2003) hatte Blasenfunktionsstörungen als sekundäres Outcome-Kriterium. Die Studie verwendete 2 Cannabisprodukte (Δ^9-THC oder Cannabisextraktkapseln mit 2,5 mg Δ^9-THC/1,25 mg CBD mit einer maximalen Dosierung von 25 mg für 15 Wochen) vs. Placebo bei n = 667 MS-Patienten. Eine Klasse-II-Studie von Freeman et al. (2006) untersuchte eine Subgruppe von 255 der ursprünglich rekrutierten n = 630 Patienten mit THC-Kapseln, Cannabisextrakt mit 1,25 mg CBD und weniger als 5% anderer Cannabinoide vs. Placebo. Dabei wird die gleiche Stichprobe ausgewertet, die bereits in der Studie von Zajicek et al. (2003) untersucht wurde.

Damit reduziert sich die Studienlage auf 4 Studien mit 5 Berichten. Die Studien, die als primäre oder sekundäre Outcome-Variablen die Basenfunktionsstörungen bei MS verwendeten, umfassen insgesamt eine Fallzahl von n = 1.019, wenn die Zusatzauswertungen von Freeman et al. (2006) mit n = 255 Personen ausgenommen werden.

- *Patienten:* Patienten mit MS und Blasenfunktionsstörungen, in der aktuellsten Studie von Kavia et al. (2010) wurden Personen mit diagnostizierter MS und überaktiver Blasenfunktion (OAB) einbezogen, die bisher keine Besserung auf First-line-Therapien, vor allem Anticholinergika, gezeigt hatten.
- *Interventionen:*
  - Die Studie von Kavia et al. (2010) verwendete Sativex Spray mit THC: CBD Verhältnis von 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD vs. Placebo mit einer maximalen Dosierung von 8 Sprays in 3 h oder 48 Anwendungen in 24 h.
  - Ebenfalls fand Sativex Spray in der Studie von Wade et al. (2004) – Sativex Spray, Selbsttitration mit maximaler Dosis 120 mg THC/120 mg CBD – vs. Placebo Verwendung.
  - Kapseln mit THC 2,5 mg: CBD 0,9 mg, maximale Dosis 15–30 mg vs. Placebo kamen bei Vaney et al. (2004) zum Einsatz, während
  - Zajicek et al. (2003) eine Untersuchungsgruppe mit THC, eine weitere mit Cannabisextrakt 2,5 mg THC: 1,25 mg CBD vs. Placebo über 15 Wochen einsetzte.
  - Die RCT von Freeman et al. (2006) verglich ebenfalls THC mit Cannabisextrakt (CBD 1,25 mg) vs. Placebo.
- *Kontrollbedingungen:* Alle 5 Studien verwendeten Placebo, in 2 Studien (Zajicek et al. 2003; Freeman et al. 2006) wurden THC mit Cannabisextrakten und Placebo in einem Parallelgruppendesign verglichen.
- *Ergebnisvariablen:*
  Kavia et al. (2010) verwendeten eine „11

Punkte Bladder Symptom Severity Skala". Außerdem wurden die Episodenhäufigkeit der Inkontinenz, die Harnrestmenge nach Miktion (n = 49 durch Urologen) sowie als sekundäre Outcome-Kriterien die Häufigkeit der Nykturie erfasst. Weitere Endpunkte umfassten die „Gesamtsituation der Blase (OBC)", die Inkontinenz Lebensqualität (I-QOL) sowie der Patienteneindruck der globalen Änderung und das Entleerungsvolumen.
Blasenbeschwerden und Blasenentleerungsstörungen generell wurden in der Studie von Wade et al. (2004) erfragt, ebenso in der Studie von Vaney et al. (2004), die eine Selbstbeurteilung der Blasenfunktion evaluierten. Zajicek et al. (2003) wählten Blasenfunktionsstörungen als sekundäres Outcome. Die Häufigkeit der Inkontinenz wurde bei Freeman et al. (2006) gemessen.

Wirksamkeit

Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Inkontinenzepisoden konnten in der RCT von Kavia et al. (2010) festgestellt werden (21,08 unter Nabiximols/Sativex Spray vs. 20,98 Episoden [adjustierter Mittelwert] unter Placebo, p = 0,056), die damit nur einen statistischen Trend berichten konnten. Die sekundären Outcome-Kriterien wie die OBC (Overall Bladder Condition Rating Scale, p = 0,008), der Globale Eindruck der Änderung (Global Impression of Change Score, p = 0,04) und die Anzahl des Drangs bei leerer Blase (p = 0,0008) unterschieden sich signifikant zwischen Cannabis und Placebo, auch nach statistischer Korrektur. Die Studie von Wade et al. (2004) konnte keinen Unterschied in den Blasenfunktionsstörungen zwischen Nabiximols/Sativex Spray und Placebo finden.

Ebenso zeigte sich bei verschiedenen Formulierungen bei oraler Gabe von THC und Cannabisextraktkapseln vs. Placebo hinsichtlich der Blasenbeschwerden bei Zajicek et al. (2003) kein Unterschied zwischen den Gruppen. In der Studie von Freeman et al. (2006) wurde weniger als die Hälfte der Substichprobe für Blasenfunktionsstörungen ausgewertet, was die Beurteilung der Studienergebnisse für die Autoren erheblich erschwert. Außerdem ist die Studie eine Auskopplung der bereits oben erwähnten Untersuchung von Zajicek et al. (2003) und wertet die gleiche Stichprobe aus.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass nach der Studie von Kavia et al. (2010) Nabiximols/Sativex als Spray bei der Behandlung von Dranggefühlen bei leerer Blase („Voids") pro Tag nach 10 Wochen wahrscheinlich wirksam ist. THC alleine und oral verabreichte Cannabinoide (Kapseln) sind demnach wahrscheinlich nicht wirksam, um Blasenfunktionsstörungen bei MS zu bessern (Zajicek et al. 2003).

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Studien von Wade et al. (2004), Vaney et al. (2004) und Zajicek et al. (2003) berichten keine Information hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Medikation. Die Studie von Freeman et al. (2006) basiert auf einer Auswertung einer Subgruppe von n = 255 Studienteilnehmern der Studie von Zajicek et al. (2003) (ursprünglich wurden n = 657 Patienten rekrutiert). Die Autoren berichten, dass außer Infektionen des urologischen Traktes (UTI) insgesamt wenige unerwünschte Nebenwirkungen auftraten. Verschlechterungen der Harnretention und anderer Beschwerden traten bei 2 Patienten in der THC-Gruppe auf. Hinsichtlich weiterer Beschwerden wird auf die Publikation von Zajicek et al. (2003) verwiesen.
Die Studie von Kavia et al. (2010), die Sativex Spray verwendete, erwähnte, dass Sativex in der Studie „gut toleriert" wurde. 4 Studienteilnehmer hatten schwere unerwünschte Wirkungen („severe adverse events", SAE), 2 in der Wirkstoff- und 2 in der Placebo-Gruppe. Drei SAEs wurden als behandlungsassoziiert gewertet. Ein Individuum entwickelte eine mögliche TIA-Symptomatik 4 Tage nach Studienbeginn und nach 18 Sprays an einem Tag. Nach Studienausschluss verbesserten sich die Symptome.
Eine hämorrhagische Zystitis trat bei einem Individuum einen Monat nach Studienbeginn unter Sativex auf. Ein Studienteilnehmer unter Placebo entwickelte Übelkeit und Erbrechen 8 Tage nach der Studienteilnahme, die in der Folge mit Antibiotika erfolgreich behandelt werden konnte. Weitere häufige AEs werden in Tabelle 4 der Publikation zusammengefasst und beinhalteten Schwindel

(Cannabis 18%, Placebo 6%), Kopfschmerzen (6% vs. 10%) und Übelkeit/Erbrechen (6% vs. 4%).

Kritische Würdigung

Die Studie für den Einsatz von Cannabisprodukten bei Blasenfunktionsstörungen ist bisher eher heterogen. Die qualitativ beste Studie von Kavia et al. (2010) zeigt eine Wirksamkeit von Nabiximols/Sativex bei der Behandlung von Dranggefühlen und Entleerungsstörungen. Orale Cannabinoide (als Cannabisextrakt) werden als „nicht wirksam" beurteilt. Die Verträglichkeit der Studienmedikation und deren Toxizität wurden in den Publikationen als eher günstig angesehen.

Neurodegenerative/ neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen – hier: Chorea Huntington

Andrzejewski et al. (2016)

Die Autoren berücksichtigen in ihrem systematischen Review nach systematischer Literaturanalyse (Pubmed, Web of Science, PsycInfo bis Juli 2015) 3 randomisierte Studien für diese Fragestellung (Consroe et al. 1991; Curtis et al. 2009; López-Sendón et al. 2012). Der Evidenzgrad des Reviews von Andrzejewski et al. (2016) wird mit dem Level of Evidenz (LoE) 4 (OCEBM 2011) und einem hohen Risk of Bias (Whiting et al. 2016) eingeordnet.

- *Patienten:* Patienten mit Chorea Huntington.
- *Interventionen:* Cannabisextrakt (Δ^9-THC und Cannabidiol, Sativex, bis zu 12 Sprays pro Tag über 12 Wochen).
- *Kontrollbedingungen:* Placebo (n = 3).
- *Ergebnisvariablen:*
  Verträglichkeit und Sicherheit der Anwendung, Besserung der Chorea-Huntington-Symptome wurde mit den Subskalen (Motorisch, Kognitiv, Psychiatrisch, Funktional) der Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) zu beiden Endpunkten des Cross-Over.Designs erfragt. Veränderungen der psychischen Symptome wurden zusätzlich mit der „Hospital Anxiety and Depression Skala" (HADS), dem Neuropsychiatrischen Inventar (NPI) und der verhaltensorientierten UHDRS-Subskala erfasst.
  Eine Reihe von Biomarkern wurde außerdem gemessen: Liquor Proteinkonzentration, inklusive Tau, p-Tau und Amyloid β-42, Liquor-Monoamin-Spiegel von MHPG, DOPAC, Tryptophan, 5-HIAA und HVA, Plasma-MiR24b, Liquor-Endocannabinoid-Spiegel von Anandamid, Palmitoyl-ethanolamind, 2-Arachidonoyglicerol, Liquor-BDNF, Toxinsensitivität in Fibroblasten und die Genexpression von Genen des Endocannabinoidsystems in peripheren Lymphozyten.

Ergebnisse

In der ersten Studie von Consroe et al. (1991) wurde hinsichtlich des primären Outcome-Kriteriums, der Marsden and Quin (M and Q) Chorea Severity Skala, keine signifikante Änderung gefunden. Im Vergleich zu Placebo erhielten die Patienten Cannabidiol bis zu 10 mg/kg Körpergewicht. Studienabbrecher: 15 von 18 rekrutierten Patienten beendeten die Studie erfolgreich.

In der Studie von López-Sendón et al. (2012) zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung in den Ergebnismaßen der Chorea-Huntington-Symptomatik.

In der Untersuchung von Curtis et al. (2009) beendeten 37 von 44 eingeschlossenen Patienten die Untersuchungen erfolgreich. Als Medikament wurde Nabilon (1 oder 2 mg) vs. Placebo eingesetzt. Im Ergebnis wurde eine Besserung in der Wirkstoffgruppe beobachtet, beim Gesamtwert der UHDRS aber keine signifikante Veränderung gefunden. Neuropsychiatrische Symptome, mit dem UHDRS-Verhaltensscore und dem Neuropsychiatrischen Interview (NPI) erfasst, zeigten signifikante Besserungen.

Nebenwirkungen und Verträglichkeit

In der initialen Studie von Consroe et al. (1991) wurden Nebenwirkungen mittels des „Cannabis Side Effect Inventory (CSEI)" mit 69 möglichen unerwünschten Symptomen erfasst. Außerdem wurden Standardlaborparameter ermittelt. Die in der CSEI erfassten Werte zur Summe der angegebenen Nebenwirkungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Wirksubstanz und Placebo (Cannabis: Anzahl 477, Placebo 471; p = 0,98).

Zusätzlich gemessene Variablen wie Blutdruck, Puls oder Körpergewicht zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Signifikanz zwischen p = 0,11 und p = 0,98). Während der Behandlung wurden 15 abweichende Laborparameter erfasst, von denen keiner als „signifikantes klinisches Problem" gewertet wurde.

Schwere unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie von López-Sendón et al. (2012) 2 berichtet, die jedoch laut den Autoren nicht mit der Behandlung in Verbindung zu bringen sind. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel und Aufmerksamkeitsstörungen (Sativex vs. Placebo: 4 vs. 0; p = 0,045).

Kritische Würdigung

In den vorliegenden Studien konnte zwar eine von Patientenseite berichtete „gute Verträglichkeit" der medizinischen Cannabisprodukte beobachtet werden. In allen 3 Studien konnte keine signifikante Besserung der HD-Symptome gegenüber Placebo und über die Studienzeiten von 15–28 Wochen gefunden werden. Allerdings sind die bisher eingesetzten Cannabisprodukte vielfältig und die Fallzahl der durchgeführten Studien so klein, dass eine endgültige Beurteilung der Wirksamkeit nicht abschließend möglich ist.

Neurodegenerative/neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen – hier: therapieresistente Epilepsie im Erwachsenenalter

Gloss und Vickrey (2014)

In dieses Cochrane Review wurden 4 RCTs zur Indikation „Therapieresistente Epilepsien im Erwachsenenalter" meist älteren Datums eingeschlossen. Davon sind bisher allerdings nur 3 in Artikelform publiziert (Mechoulam und Carlini 1978; Cunha et al. 1980; Ames und Cridland 1985). In die Auswertung flossen die Ergebnisse von Cunha et al. (1980) ein, die n = 15 erwachsene Patienten mit Temporallappenepilepsie und sekundärer Generalisierung untersuchten (Behandlung mit 200–300 mg Cannabidiol pro Tag oder Placebo, Studiendauer durchschnittlich 4,5 Monate). In die Studie von Ames und Cridland (1985) wurden n = 12 erwachsene Patienten mit „unkontrollierbaren Anfällen" eingeschlossen (Behandlung mit 100–300 mg Cannabidiol, Studiendauer 4 Wochen). Für die Studien von Trembly und Sherman (1990) und Consroe et al. (1991) liegt keine qualitativ ausreichende Publikation vor, sodass die Studie inhaltlich nicht vollständig ausgewertet werden konnte.

Für die Übersichtsarbeit wurden nach der ROBIS Einteilung ein niedriges Bias-Risiko (Whiting et al. 2016) und ein Evidenzgrad von 1 angenommen (OCEBM 2011).

- *Patienten:* Therapieresistente Epilepsien im Erwachsenenalter (Indikationen: Temporallappenepilepsie (n = 1 Studie), „unkontrollierbare Anfälle" (n = 2 Studien), unklare Indikation (n = 1 Studie, liegt nur als Abstract vor), geschlechts- und altersübergreifend.
- *Interventionen:* Cannabidiol bis 300 mg (n = 4 Studien)
- *Kontrolle:* Placebo-kontrollierte Studien (n = 4 Studien); Studiendauer: 4 Wochen (n = 1 Studie); 3 Monate (n = 1 Studie), 4,5 Monate (n = 1 Studie), 6 und 12 Monate (n = 1 Studie, einfach-blind, dann doppelblind-randomisiert, Cross-over-Design).
- *Ergebnisvariablen:* „Anfallsfreiheit für 12 Monate oder länger" oder 3× länger als das längste Intervall zwischen Anfällen. Sekundäre Outcomes beinhalten die Responserate nach 6 Monaten oder länger, objektive Daten zur Lebensqualität und adverse Ereignisse.

Ergebnisse

Keine der 3 vorliegenden Studien verwendete das für Epilepsiestudien übliche primäre Outcome der „Anfallsfreiheit für 12 Monate" oder „Anfallsfreiheit für einen Zeitraum der mindestens 3-mal länger als das längste Intervall zwischen Anfällen". In den 3 publizierten RCTs wurde Cannabidiol bis zu 300 mg vs. Placebo verwendet. In einer ersten Studie in diesem Indikationsbereich (Mechoulam und Carlini 1978) wurden 9 Patienten mit „unkontrollierbaren und sekundär generalisierenden Anfällen" auf 200 mg Cannabidiol vs. Placebo eingestellt, zusätzlich zu ihrer vorbestehenden antiepileptischen Medikation. Die Studiendauer betrug 3 Monate. Von den 4 Patienten unter Cannabidiol

zeigten 3 eine vollständige und einer eine partielle Besserung, während keine Veränderung bei den 5 Teilnehmern der Placebo-Gruppe beobachtet wurde.

Die zeitlich danach folgende Studie von Cunha et al. (1980) schloss 15 Patienten mit Temporallappenepilepsie mit sekundärer Generalisierung ein und behandelte diese bis zu 4,5 Monate mit Cannabidiol 200–300 mg/Tag vs. Placebo. Im Ergebnis zeigten 4 der 8 in die Cannabisgruppe eingeschlossenen Patienten keine Anfälle mehr und 3 weitere eine „partielle Besserung", während die 7 Patienten der Placebo-Behandlung klinisch unverändert blieben.

In der Studie von Ames und Cridland (1985) wurden 12 Patienten mit „unkontrollierbaren" Anfällen mit Sonnenblumenölkapseln und bis zu 300 mg/Tag Cannabidiol vs. Placebo (nur Sonnenblumenölkapseln) bis zu 4 Wochen untersucht. Keine Unterschiede wurden hinsichtlich der Anfallsfrequenz zwischen den Gruppen gefunden.

Verträglichkeit und Sicherheit

Alle 3 Studien berichteten, dass keine „toxischen" Wirkungen von 200–300 mg Cannabidiol auftraten. Ames und Cridland (1985) berichten dass bei der Behandlung mit bis zu 300 mg/Tag Cannabidiol (Dauer bis zu 4 Wochen) Nebenwirkungen auftraten und hauptsächlich eine „milde Benommenheit" beobachtet wurde.

Kritische Würdigung

Die Autoren Gloss und Vickrey (2014) kommen zu der Bewertung, dass aufgrund der unzureichenden und widersprüchlichen Studienlage die Wirksamkeit von Cannabidiol 200–300 mg/Tag bei der Behandlung von therapieresistenten Epilepsien nicht ausreichend beurteilt werden kann. Die Fallzahl der Studien ist jeweils sehr klein, die Behandlungsdauer jeweils nur über kurze Zeitperioden (bis auf eine Studie, die bis zu 12 Monate untersuchte), die insgesamt nicht hinreichend für eine suffiziente antiepileptische Therapie sind. Außerdem verwendeten die Studien kein für die Epilepsie einheitliches und validiertes Outcome-Kriterium. Demgegenüber war die Verträglichkeit und Toxizität der Substanz unproblematisch. Es traten Nebenwirkungen wie „milde Benommenheit" auf, aber es konnten keine schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet werden. Berücksichtigt werden muss die in diesem Review geringe Patientenzahl der eingeschlossenen Studien (n = 4) und Patienten (n = 48).

Neurodegenerative/ neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen – hier: Dystonien

Andrzejewski et al. (2016)

Die Autoren berücksichtigen in ihrem systematischen Review nach systematischer Literaturanalyse (Pubmed, Web of Science, PsycInfo bis Juli 2015) 2 randomisierte Studien für diese Fragestellung (Fox et al. 2002; Zadikoff et al. 2011). Der Evidenzgrad des Reviews von Andrzejewski et al. (2016) wird mit dem OCEBM LoE 4 (OCEBM 2011) und einem Risiko für einen Bias als „hoch" eingeordnet (Whiting et al. 2016).

- *Patienten:* Primäre Dystonie.
- *Interventionen:* Nabilon (0,03 mg/kg) (n = 1), Dronabinol Tabletten (2,5 mg, Auftitrierung bis 3 × 2 Tabletten/Tag, maximal 15 mg, über 9 Tage) (n = 1).
- *Kontrollbedingungen:* Placebo (n = 2 Studien).
- *Ergebnisvariablen:* Veränderungen auf der „Burke-Fahn Marsden Dystonia Rating-Skala", Änderungen im Teil A der „Toronto Western Hospital Spasmodic Torticollis Rating Skala (TWSTRS)", Visuell-Analoge Schmerzskala" (VAP) und die „Global Clinical Impression Skala" (GIS).

Wirksamkeit

Im Cross-over-RCT von Fox et al. (2002) wurden n = 15 Patienten eingeschlossen, von denen n = 6 eine „segmentale" und n = 9 eine „generalisierte" Dystonie aufweisen. Hinsichtlich des primären Outcome-Kriteriumswertes (Burke-Fahn Marsden Dystonia Rating Skala) zeigten sich allerdings zwischen Placebo und Nabilon (0,03 mg/kg Körpergewicht) keine signifikanten Unterschiede. Die Skala wurde mittels Video-Analysen bei 0 (Baseline), 60, 120 und 180 Minuten nach der Medikamentengabe bewertet. Nach einer 2-wöchigen Behandlungszeit und weiteren 2 Wochen „wash-out" wurden die

Patienten jeweils in die andere Gruppe gekreuzt (Cross-over-Design). 2 Patienten wurden wegen orthostatischer Blutdruckschwankungen und Sedierung aus der Studie genommen.

In der Publikation von Zadikoff et al. (2011) berichtete die gleiche Forschungsgruppe über die Wirksamkeit von Dronabinol bei idiopathischer zervikaler Dystonie. Primäres Outcome-Kriterium war der Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) Teil A; von den n = 9 eingeschlossenen Patienten konnten n = 7 ausgewertet werden. Die Studiendauer betrug bei einem Cross-over-Design insgesamt 8 Wochen, wobei jeweils 3 Wochen die beiden Therapiearme (Dronabinol oder Placebo) und 2 Wochen die Wash-out-Phase umfasste. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen im primären Outcome. Als mögliche Ursache wird die relativ kurze Behandlungsdauer von jeweils nur 3 Wochen angegeben, die auch die Auftitrationsperiode einschloss. Diese erstreckte sich allein über einen Zeitraum von 12 Tagen, bis die Maximaldosis von 15 mg/Tag erreicht wurde.

Verträglichkeit und Sicherheit

Die Studie von Fox et al. (2002) schloss 2 Patienten wegen orthostatischer Probleme und Sedierung aus. Nebenwirkungen traten bei 8 von 9 Patienten der Studie von Zadikoff et al. (2011) auf. Allerdings fanden sich keine schweren unerwünschten Wirkungen. Ein Patient verließ die Studie wegen Schlaflosigkeit und Herzrasen. Diese Symptome waren nach Absetzen der Studienmedikation rückläufig. Alle anderen unerwünschten Wirkungen traten jeweils in der Dronabinol-Behandlungsperiode auf und umfassten Benommenheit, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, unscharfes Sehen, bitteren Geschmack und Schwindel. Alle Symptome wurden als „mild" eingeschätzt. Bei 2 Personen stellten sich orthostatische Probleme ein, die bei einem Studienteilnehmer zur Reduktion der Medikation führte. Es zeigten sich keine Gewichtsveränderungen über die Studiendauer von insgesamt 8 Wochen im Cross-over-Design.

Kritische Würdigung

In dieser Übersichtsarbeit sind 2 RCTs und 1 unverblindete Kohortenstudie eingeschlossen worden. Die bisherigen Ergebnisse dieser 2 Cross-over-Studien weisen nicht auf einen signifikanten Einfluss von Cannabisprodukten auf die primäre zervikale Dystonie hin. Allerdings ist die Fallzahl von insgesamt n = 26 Personen (im Cross-over-Studiendesign) bisher nicht ausreichend, um einen statistischen Effekt zu belegen.

Nicht unerwähnt sollte die Studie von Consroe et al. (1986) bleiben. Diese Autoren setzten die Burke-Fahn Marsden Dystonia Rating Scale als Outcome-Kriterium bei insgesamt n = 5 Patienten unter wöchentlicher Titration von Cannabidiol 100 mg bis zu 600 mg über 6 Wochen ein. Berichtet wurde eine 20- bis 50%ige Besserung der Dystonie. Allerdings fehlt dieser Studie sowohl ein Placebo-Arm als auch eine randomisierte Zuteilung der Patienten.

Neurodegenerative/ neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen – hier: Morbus Parkinson

Andrzejewski et al. (2016)

Dieses systematische Review wurde bereits oben mit seiner methodischen Bewertung dargestellt. Zum Thema „Behandlung von Morbus Parkinson mit Cannabinoiden" wurden insgesamt 4 RCTs (Carroll et al. 2004; Sieradzan et al. 2001; Chagas et al. 2014; Mesnage et al. 2004), 2 Fallserien (Frankel et al. 1990; Chagas et al. 2014) und 2 Beobachtungsstudien (Zuardi et al. 2009; Lotan et al. 2014) analysiert.

- *Patienten:* Patienten mit der klinischen Diagnose einer Parkinson-Erkrankung und „stabilen" Levo-Dopa-induzierten Dyskinesien (25–50% des Tages) oder ≥2 in der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).
- *Interventionen:* Angaben zur Medikation mit Angabe der jeweils zum Medikament eingeschlossenen Studien (n = 6 Studien): In 2 Studien wurde Cannabidiol (CBD (75 mg oder 300 mg pro Tag) für insgesamt 6 Wochen (Chagas et al. 2014) oder CBD (150 mg pro Tag bis zu 600 mg) für 4 Wochen (Zuardi et al. 2009) eingesetzt. Eine weitere Studie verwendete 1 g Cannabisblätterinhalation (2,9% THC-Gehalt; Lotan et al. 2014), eine weitere Studie Nabilon 0,03 mg/kg

Körpergewicht (Sieradzan et al. 2001). Ebenfalls im Vergleich zu Placebo wurden Cannabisextrakt (0,25 mg/kg Körpergewicht) über 4 Wochen (Carroll et al. 2004) und SR141716 als Cannabisrezeptorantagonist für 16 Tage eingesetzt (Mesnage et al. 2004).

- *Kontrollbedingungen:* Placebo (n = 4).
- *Ergebnisvariablen:* UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), „Rush Dyskinesia Disability Scale", PDQ-39 (Parkinson-Disease Questionnaire 39), subjektive Besserung von Tremor, Veränderung des UPDRS des Off-State-Skalenwertes oder des Dyskinesie-Skalenwertes des On-Status. Veränderungen des REM-Schlafes, Brief Psychiatric Rating Scale.

Wirksamkeit

Die Studien beschäftigten sich mit der Behandlung von motorischen und nicht-motorischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung oder Dyskinesien als Folge einer Behandlung mit Dopaminagonisten (Levo-Dopa).

Die Studie von Chagas et al. (2014) verglich Placebo, CBD 75 mg/Tag oder CBD 300 mg/Tag für 5 Wochen (jeweils 7 Patienten pro Gruppe). Keine signifikanten Veränderungen des UPDRS konnte gefunden werden. Die Bewertungen des Selbst-Ratings (PDQ-39) zeigten unter CBD 300 mg eine größere Veränderung als unter Placebo. Verbesserungen von REM-Schlaf-Verhaltensauffälligkeiten konnte in einer weiteren Analyse der Studie festgestellt werden (Chagas et al. 2014).

Eine offene Studie mit n = 6 Parkinson-Patienten und komorbiden psychotischen Symptomen für mindestens 3 Monate verwendete CBD 75 mg/Tag mit möglicher Dosiserhöhung um 150 mg/Tag abhängig von der klinischen Response (Zuardi et al. 2009). Psychopathologie-Ratings (BPRS) wie auch Werte des Parkinson-Psychosis Questionnaire (PPQ) und des UPDRS zeigten signifikante Verbesserungen im Prä-post-Vergleich. Allerdings zeigten sich keine Änderungen in hirnorganischen Symptomen (Mini-Mental-Status) oder in UPDRS-Subskalen. Insgesamt ist die Studie mit der geringen Fallzahl deutlich zu klein, um statistisch aussagekräftig zu sein.

Bereits eine vorangegangene Studie mit inhaliertem (gerauchtem) Cannabis zur Behandlung von Levo-Dopa-indiziertem Tremor zeigte keine Besserung bei den beteiligten Patienten (Frankel et al. 1990). Eine weitere Kohortenstudie schloss n = 22 Parkinson-Patienten ein, die bereits regelmäßig Cannabisprodukte rauchten und sich im „Off"-Stadium befanden. Nach dem Cannabiskonsum wurden sie nach 30 Minuten hinsichtlich ihrer motorischen und nicht-motorischen Symptome untersucht (Lotan et al. 2014). UPDRS-Subskalen in den Bereichen Tremor, Rigidität und Bradykinesien waren im Prä-post-Vergleich signifikant gebessert, wenn auch die Quantität und Qualität inhalierter Cannabisprodukte schwer zu interpretieren ist.

2 randomisierte Studien evaluierten Cannabisprodukte bei Levo-Dopa-induzierten Dyskinesien. Sieradzan et al. (2001) verwendeten den Cannabisagoniten Nabilon (0,03 mg/kg) vs. Placebo bei Dyskinesien, die zwischen 25% und 50% pro Tag andauerten. Wichtigstes Outcome-Kriterium war die Rush Disability Skala, welche signifikante Verminderungen der Dyskinesien um 22,2% im Vergleich zu Placebo aufwies (während der Off-Zeiten und jede 20 Minuten in der On-Zeit unter Levo-Dopa 200 mg/Tag).

Ein Cannabisextrakt (Δ^9-THC 2,5 mg und CBD 1,25 mg pro Kapsel, titriert) wurde über 4 Wochen in einer weiteren RCT bei n = 19 Parkinson-Patienten mit Levo-Dopa-induzierten Dyskinesien eingesetzt (Carroll et al. 2004). Items 32–34 der UPDRS wurden als primäres Zielkriterium zur Erfassung der Dyskinesien festgelegt und zeigten über die 4 Wochen nach Beginn der Cannabismedikation keine signifikante Besserung. Ebenfalls wurde keine Änderung in den sekundären Outcome-Kriterien wie der Rush Dyskinesia Skala, der PDQ-39 und subjektiven Tagesberichten der Dyskinesien unter Cannabisprodukten berichtet.

Ein Cannabisrezeptorantagonist (SR141715) wurde in einer kleinen RCT mit n = 4 Personen (Mesnage et al. 2004) mit Placebo (n = 12) verglichen. Trotz Veränderungen in der UPDRS Teil III und IV im „On"-Status konnte keine signifikante Besserung der Dyskinesien gefunden werden.

Verträglichkeit und Sicherheit

Die Übersicht äußert sich nicht zu Nebenwirkungen oder Sicherheit der Medikation von Cannabisprodukten in dieser Indikationsstellung. Die Studie von Carroll et al. (2004) berichtet über keine schwerwiegenden adversen Ereignisse. Während der Dosiserhöhung in der Studie kam es im Vergleich zu Placebo zu Symptomen wie „trockenem Mund", „Benommenheit", „Derealisation", Verstopfung, Durchfall und „kognitiven Einschränkungen". Die Symptome besserten sich bei Dosisreduktion. Die Studie von Chagas et al. (2014) setzte die UKU (Udvalg for kliniske undersøgelser) zur Erfassung von Nebenwirkungen ein, konnte aber keine Unterschiede zu Placebo finden.

Kritische Würdigung

Insgesamt sind die vorliegenden randomisierten Studien in diesem Indikationsgebiet aufgrund ihrer kleinen Fallzahl nicht ausreichend aussagekräftig, um die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Morbus Parkinson einzuschätzen. Interpretativ erschwerend kam hinzu, dass zum einen verschiedene Cannabisprodukte eingesetzt wurden – CBD 75 mg/Tag oder 300 mg/Tag (Chagas et al. 2014), 2,5 mg THC/1,25 mg CBD (Carroll et al. 2004), SR141716 (Mesnage et al. 2004) oder Nabilon-Kapseln mit 0,03 mg/kg (Sieradzan et al. 2001) – und zum anderen, dass die Wirksamkeit bei den Symptomen der Parkinson-Erkrankung selbst sowie bei Levo-Dopa-induzierten Dyskinesien untersucht wurde. Diese Untersuchungen werden durch mehrere Fallserien und Kohortenstudien ergänzt, die allerdings auch eine eher geringe Fallzahl und heterogene Zielparameter aufweisen.

Eine Verbesserung psychotischer Symptome bei 6 Parkinson-Patienten konnte mit Cannabidiol (150 mg/Tag bis maximal 600 mg/Tag) über 4 Wochen erreicht werden (Zuardi et al. 2009). Eine Besserung des Levo-Dopa-induzierten Tremors (Frankel et al. (1990) oder eine Skalenbesserung für den UPRDS „Off State" (Lotan et al. 2014) wurde nach der Inhalation von Cannabisblättern bei n = 5 bzw. 22 Patienten beobachtet. In einer Fallserie konnte bei 4 Parkinson-Patienten eine Besserung von REM-Schlaf-Verhaltensauffälligkeiten mit 75 mg oder 300 mg/Tag Cannabidiol über 6 Wochen demonstriert werden (Chagas et al. 2014).

Aufgrund des eingeschränkten Studiendesigns, der geringen Fallzahl, der unterschiedlichen Indikationen und der verschiedenen eingesetzten Cannabismedikationen ist bisher eine ausreichende Evidenz nicht ableitbar.

Glaukom

Whiting et al. (2015)

Whiting et al. (2015) identifizieren in ihrem systematischen Review mit Metaanalysen eine Studie, in der Cannabinoide bei der Indikation „Glaukom" getestet wurden. Das Review weist einen Evidenzgrad von 1 (OCEBM 2011) auf und wurde mit einem „niedrigen" Risiko für einen Bias bewertet (Whiting et al. 2016).

Die eingeschlossene Studie von Tomida et al. (2006) testet Cannabinoide bei n = 6 Personen (Männer) mit Glaukom in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit mehrfachem Cross-over-Design.

- *Patienten:* Okuläre Hypertension (Glaukom) oder frühes Engwinkelglaukom mit milden Gesichtsfelddefekten (MD <6 dB) und unbehandeltem intraokulärem Druck von >24 und <36 mm Hg in mindestens einem Auge.
- *Intervention:* Angaben zur Medikation mit Angabe der jeweils zum Medikament eingeschlossenen Studien (n = 1 Studien): In der Studie wurden standardisierte Extrakte von Δ^9-THC 5 mg, 20 mg Cannabidiol und 40 mg Cannabidiol oder Placebo verwendet. Die Medikamente wurden mittels eines Sprays oromukosal und sublingual verabreicht (4× mit 5-Minuten-Intervallen). Die Studienteilnehmer mussten ihre übliche topische Glaukomtherapie beenden und eine Wash-out-Phase von 4–6 Wochen vor Einschluss in die Studie durchlaufen. Die konventionelle Glaukomtherapie wurde während des gesamten Studienzeitraums pausiert.
  Im Ablauf wurde die Studie mit einer Baseline-Untersuchung eingeleitet, es folgten 4 Behandlungsuntersuchungen und eine Abschlussuntersuchung, alle jeweils durch ein wöchentliches Intervall separiert. Bei den

Studienvisiten erhielten die Patienten jeweils eine Einzeldosis der Studienmedikamente oder Placebo. Die gesamte Studiendauer betrug 5 Wochen.
- *Kontrollbedingung:* Placebo.
- *Ergebnisvariablen:* Messung des intraokulären Druckes.

Wirksamkeit

Hinsichtlich des primären Outcomes des intraokulären Druckes 2 Stunden nach Applikation des Cannabisproduktes zeigte sich unter THC eine signifikante Senkung (23,5 mm Hg vs. 27,37 mm Hg unter Placebo, p = 0,026). Unter Cannabidiol über beide Gruppen zeigte sich kein Unterschied zu Placebo, unter 40 mg kam es sogar zu einer Erhöhung des intraokulären Druckes (IOP, nach 4 Stunden; 25,92 mm Hg vs. 32,21 mmg Hg, p = 0,028).

Verträglichkeit und Sicherheit

In der Studie konnten keine „schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen" festgestellt werden. Alle weiteren Nebenwirkungen wurden von den Patienten als „mild" bewertet, 2 Personen bewerteten „Übelkeit und Hypotension" als „moderat". Unter Behandlung mit Cannabidiol 40 mg kam es zu einer „leichten" Erhöhung des systolischen Blutdruckes 60 und 90 Minuten nach Anwendung (p = 0,024 und 0,014). Die Pulsrate war 90 Minuten nach Applikation signifikant beschleunigt (p = 0,027). Laut Auskunft der Autoren waren alle weiteren Erfassungen von Symptomen nicht verändert. Gesichtsfeld und Gesichtsfelduntersuchungen waren durch die Gabe aller Cannabinoide in der Studie (THC, Cannabidiol 20 mg, 40 mg) nicht verändert.

Kritische Würdigung

Eine einzige Studie mit kleiner Fallzahl und komplexem Cross-over-Design konnte eine moderate Senkung des intraoklären Druckes (IOP) unter THC nachweisen, die möglichweise dosisabhängig und nur temporär ist. Eine Bestätigung der Untersuchung steht noch aus, ebenso wie eine dauerhafte Anwendung von THC (z. B. über eine Woche).

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Insgesamt ist über die verschiedenen Indikationen die Studienlage noch sehr gering, sodass eine Reihe von Forschungsdesideraten abgeleitet werden können. Für alle Indikationen gilt, dass bisher nur eine begrenzte Anzahl von medizinischen Cannabisprodukten untersucht wurde. Außerdem fehlen Ergebnisse zu verschiedenen Applikationsformen (Spray, oral als Kapsel oder Extrakt, Inhalation) sowie Studien über verschiedene Zeiträume (kurzfristig: 1–5 Wochen; mittelfristig 6–26 Wochen; langfristig 26 Wochen bis mehrere Jahre). Für die meisten Indikationen liegen bisher keinerlei differenzierte Auswertungen zu Wirksamkeit oder Nebenwirkungsprofilen bei verschiedenen Altersgruppen über die Lebenszeit oder zwischen Geschlechtern vor.

- Gastroenterologische Erkrankungen
  - RCT mit größerer Fallzahl erstrebenswert.
  - Offen bleiben Geschlechts- und Altersefekte.
  - Keine Angaben zur Lebensqualität.
  - Keine ausreichenden Angaben zu Verträglichkeit und Sicherheit.
  - Keine Informationen über die differenzielle Wirksamkeit verschiedener Cannabisprodukte auf gastrointestinale Erkrankungen, Syndrome oder Beschwerden.
  - Die Wirksamkeit von medizinischen Cannabisprodukten bei der Behandlung von gastrointestinalen Erkrankungen sollte durch ausreichend große und gut designte RCTs überprüft werden (z. B. Pankreatitis, Colitis ulcerosa).
- Neurodegenerative/neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen
  - Tremor und Blasenfunktionsstörung bei MS
    - Methodisch hochwertige RCTs mit detaillierter Erfassung der Intensität von Blasenfunktionsstörungen zu Bestätigung des Einsatzes von Sativex bei Blasenfunktionsstörungen.
    - Berücksichtigung von Geschlechts- und Alterseffekten.
    - Einheitliche und standardisierte Erfassung von Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS.

- Chorea Huntington
  - Kontrollierte Studien mit deutlich größerer Fallzahl.
  - Einsatz von verschiedenen Cannabisprodukten.
  - Effekte auf verschiedene Altersgruppen und Geschlecht.
  - Vereinheitlichung der Mess- und Erhebungsinstrumente.
  - Vereinheitlichung der zu erfassenden biologischen Messwerte.
  - Kurzzeit- (z. B. 2–6 Wochen) und Langzeitstudien (6–52 Wochen).
- Epilepsien
  - Bisher keine randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie vorhanden, die auch ausreichende große Fallzahlen aufweist, um einen Effekt statistisch festzustellen.
  - Keine Untersuchung von Geschlechtseffekten.
  - Keine ausreichende Studiendauer.
  - Bisher eine Anzahl von kindlichen und „schweren therapieresistenten Anfällen“ untersucht, weitere Einteilungen oder Klassifikationen von Epilepsien fehlen.
  - Verwendung von in der Epilepsiebehandlung üblichen Outcome-Kriterien.
- Dystonien
  - Bisher geringe Evidenz zum Einsatz von Cannabinoiden bei der idiopathischen zervikalen Dystonie.
  - Bisher wurden Nabilon und Dronabinol in RCTs untersucht. Für beide Produkte wie auch andere Cannabismedikamente fehlen ausreichend große randomisierte und kontrollierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis.
  - Wirksamkeit unterschiedlicher Cannabinoide (THC, CBD, Dronabinol) in unterschiedlichen Formulierungen bei dieser Indikation.
  - Studiendauer bisher nur kurzfristig (Cross-over 3 Wochen), mittel- und langfristige Studien liegen bisher nicht vor.
  - Geschlechts- und Altersunterschiede in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil?
  - Einheitliches Studiendesign (z. B. keine Kombination von offenen und randomisierten Studienabschnitten, Cross-over-Evaluationen) und definierte Zeitdauer der Studie (kurzfristig z. B. 6 Wochen, mittelfristig 6 Monate, langfristig 12 Monate).
- Morbus Parkinson
  - RCT mit moderater Fallzahl zu Parkinson-Symptomen und Levo-Dopa-induzierten Dyskinesien fehlen zu verschiedenen Cannabisprodukten wie Sativex.
  - Geschlechtsunterschiede nicht erfasst.
  - Keine Auskunft über mögliche Alterseffekte.
  - Keine Auskunft über Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte.
  - Keine Auskunft über kurzfristige oder langfristige Wirkung.

- Glaukom
  - Ein ausreichendes RCT mit größerer Fallzahl fehlt.
  - Kontinuierliche Anwendung der medizinischen Cannabinoide über einen längeren Zeitraum.
  - Verschiedene Dosierungen über längere Behandlungszeiträume (z. B. mittelfristig über 15 Wochen, längerfristig über mehrere Monate).
  - Geschlechts- und Alterseffekte wurden bislang nicht untersucht.
  - Informationen über topische Applikationsformen fehlen bislang.

4.4.4 Beantwortung der Fragestellung

Insgesamt ist die vorhandene Evidenz für den Einsatz von medizinischen Cannabisprodukten für die übergreifenden Indikationsbereiche der gastroenterologischen Erkrankungen, der Neurodegeneration/Neuroinflammation sowie weiteren neurologischen und ophthalmologischen (Glaukom) Erkrankungen sehr begrenzt. Für gastroenterologische Erkrankungen wurden bisher nur in jeweils einer Studie das „Reizdarmsyndrom“ und Morbus Crohn untersucht, im Bereich der Neurodegenera-

tion sind initiale Befunde zur Chorea Huntington und den Nebenwirkungen der Levo-Dopa-Therapie oder den Symptomen des Morbus Parkinson selbst nur in kleinen Studien oder in Einzelbefunden untersucht, die noch auf ihre Bestätigung warten. Der Einsatz von Cannabinoiden bei der Behandlung des Glaukoms ist zwar physiologisch herleitbar, es fehlen aber verträgliche topische Applikationsformen und ein klinisch signifikanter Wirksamkeitsnachweis.

Aufgrund der geringen Befundlage und des Mangels an randomisiert-kontrollierten Einzelstudien mit ausreichender Stichprobe wird die Konfidenz in die Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei somatischen Erkrankungen nach CERQual (Lewin et al. 2015) als gering eingestuft.

Frage 4.10 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei gastroenterologischen Erkrankungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Menschen mit gastroenterologischen Erkrankungen?

Bisher liegen zu dem Indikationsgebiet des Einsatzes von medizinischen Cannabisprodukten bei gastrointestinalen Erkrankungen eine Übersicht (Volz et al. 2016) und eine randomisierte Studie (Wong et al. 2012) mit kleiner Fallzahl vor. Die Studie von Naftali et al. (2013) wurde in den Review von Volz et al. (2016) eingeschlossen und als einzige Studie über das Auswahlverfahren der Übersicht ausgewählt. Im Ergebnis zeigte der Einsatz von THC-haltigen Zigaretten bei n = 11 Patienten in der Wirkstoffgruppe vs. n = 10 Patienten in der Placebo-Gruppe (alle mit M. Crohn) keine signifikanten Unterschiede in den primären Outcome-Variablen, lediglich eine Besserung der Lebensqualität und der Beschwerdelast (CDAI Score) (Naftali et al. 2013).

Die zweite randomisierte Studie verwendete 2 Dosierungen von Dronabinol vs. Placebo mit ähnlicher Gruppengröße bei insgesamt n = 36 Personen mit Reizdarmsyndrom. Primäre und sekundäre Outcome-Kriterien, die die gastrointestinale und Kolonpassagen beinhalteten, wurden weder durch die Medikation noch von gleichzeitig erfassten genetischen Varianten des CNR1 und der FAAH beeinflusst (Wong et al. 2012). Die bisherigen Fallzahlen der RCTs sind allerdings zu klein, um eine abschließende Aussage zur Wirksamkeit von medizinischen Cannabisprodukten bei gastrointestinalen Erkrankungen oder Beschwerden machen zu können. Alters- und Geschlechtsunterschiede sind bislang nicht untersucht.

Aus der Studie von Naftali et al. (2013) zeigten sich für die Indikation „Morbus Crohn" zwischen den beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich Schläfrigkeit, Übelkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit und Schwindel keine Unterschiede. Hinsichtlich Schmerzen, Appetit und „Zufriedenheit" zeigten sich mehr Beschwerden in der Placebo-Gruppe.

In der Studie von Wong et al. (2012) wurde in der Indikation „Reizdarmsyndrom" berichtet, dass sich beim Vergleich des Wirkstoffes mit Placebo keine Unterschiede hinsichtlich Verträglichkeit oder Sicherheit zeigten, ohne dies mit Zahlen zu untermauern.

Eine aktuelle Studie von Naftali et al. (2017) bestätigte die mangelnde Wirksamkeit von oral administriertem Cannabidiol (in Olivenöl) vs. Placebo (randomisiert) bei 20 Patienten mit „moderat aktivem" M. Crohn. Der Crohn's Disease Activity Index zeigte nach 8 Wochen keinen signifikanten Unterschied. Diese Studie wurde aufgrund des Recherchezeitfensters nicht in die Auswertung einbezogen, bestätigt aber die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.

Frage 4.11 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neurodegenerativen und neuroinflammatorischen sowie neurologischen Erkrankungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel in der Behandlung von neurodegenerativen und neuroinflammatorischen sowie neurologischen Erkrankungen?

MS-assoziierter Tremor und Blasenfunktionsstörungen

Basierend auf einer Übersichtsarbeit (Koppel et al. 2014), die 5 RCTs in ihre Auswertung einschloss, konnte bei einer insgesamt in die Studien einbezogenen Teilnehmerzahl von mehr als 1.200 Personen kein Wirksamkeitsnachweis von Sprays oder oraler Applikation (Kapseln) verschiedener Cannabisprodukte erbracht werden. Bezüglich der Indikation der Blasenfunktionsstörungen bei MS ergeben sich Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von Sativex bei spezifischen Beschwerden dieses Indikationsbereiches (Drang und Entleerungsstörungen). Allerdings sind diese Ergebnisse bisher nicht durch weitere Studien bestätigt. Oral verabreichte Cannabinoide konnten in diesem Indikationsbereich in 4 weiteren Berichten über 3 Studien (Wade et al. 2004; Vaney et al. 2004; Zajicek et al. 2003) und gleicher Stichprobe bei Freeman et al. (2006), darunter eine mit Sativex, keine signifikanten Unterschiede zeigen. Die Einflussfaktoren Alter und Geschlecht sind bisher nicht untersucht.

Chorea Huntington

In allen Studien (Consroe et al. 1991; Curtis et al. 2009; López-Sendón et al. 2012) konnte zwar eine von Patientenseite berichtete „gute Verträglichkeit" der medizinischen Cannabisprodukte beobachtet werden, allerdings fanden alle 3 Studien keine signifikante Besserung der Chorea-Huntington-Symptome gegenüber Placebo über die Studienzeiträume von 15–28 Wochen. Diese Ergebnisse schließen sowohl die motorischen als auch die kognitiven Symptome der Erkrankung ein.

Epilepsien

Zur Fragestellung „Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Personen mit Epilepsien im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter im kontrollierten Vergleich?" liegen bisher 2 Übersichtsarbeiten vor.

Die systematische Übersicht von Yap et al. (2015) berücksichtigte 3 Studien, die jeweils Fallserien bei kindlichen Epilepsien (n = 30 Kinder) darstellten. Da keine randomisiert-kontrollierten Studien eingeschlossen werden konnten, erfüllte das Review nicht die Einschlusskriterien für diese Expertise. Der Cochrane-Review von Gloss und Vickrey (2014) berücksichtigte (einfach) blinde Studien vs. Placebo bei „unkontrollierbaren Epilepsien". Insgesamt konnten 3 ältere Studien aus den Jahren 1978, 1980 und 1986 gefunden werden. Die beiden ersten Studien zeigten Besserungen der Symptome bei Einzelpersonen, die letzte Studie allerdings keine Response. Diese Untersuchungen wurden mit kleiner Fallzahl oder meist nur über kurze Zeitperioden durchgeführt. Die einzige Studie, die sich über einen Zeitraum von 6 Monaten + 12 Monaten erstreckte, wurde nur in Abstract-Form publiziert und ist daher nicht ausreichend hinsichtlich der Studienqualität bewertbar. Die Ergebnisse der Fallserien werden auch für diesen Indikationsbereich nur semiquantitativ ausgewertet, weisen aber bei den meisten Ergebnisse auf keine oder nur moderate Besserung der Anfallsfrequenz bei einzelnen Studienteilnehmern hin.

Die Studien weisen aber eine zu geringe Fallzahl auf, um einen statistischen Effekt feststellen zu können. Somit muss aufgrund der Studienlage festgehalten werden, dass eine Beurteilung über den Einsatz von medizinischen Cannabisprodukten aktuell nicht beurteilt und nicht empfohlen werden kann.

Dystonien

Zusammenfassend liegen bisher 2 randomisierte kontrollierte Studien zur Indikation „idiopathische oder primäre Dystonie" vor. Hinzu kommt eine Beobachtungsstudie über 6 Wochen mit n = 5 Personen.

Zum Einsatz kamen bei Fox et al. (2002) Nabilon und aus der gleichen Arbeitsgruppe von Zadi-

koff et al. (2011) Dronabinol. Beide Untersuchungen konnten unter Verwendung von verschiedenen Outcome-Skalen zur Dystonie über Studiendauern von 3 Wochen (Cross-over-Designs mit jeweils 3 Wochen Therapiedauer und 2 Wochen „washout“) keine Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Wirkstoff und Placebo feststellen. Insgesamt sind aber die Fallzahlen zu klein, um weitere Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von Cannabisprodukten bei der Behandlung der (primären) Dystonie ziehen zu können.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofiles und der Sicherheit der eingesetzten Cannabisprodukte erwähnen die beiden Studien, dass insgesamt n = 3 Patienten aufgrund von UAW aus den Studien ausgeschlossen werden wollten. In der Studie von Fox et al. (2002) beendeten 2 von 15 Patienten die Studie wegen orthostatischer Probleme und Sedierung, in der Folgestudie von Zadikoff et al. (2011) 1 Patient wegen Schlaflosigkeit und Herzrasen. Alle anderen UAW in der letzteren Studie, die Benommenheit, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, unscharfes Sehen, bitteren Geschmack und Schwindel beinhalteten, wurden als „mild“ eingeschätzt. Soweit eruierbar, traten keine schweren unerwünschten UAW auf.

Morbus Parkinson

Für 2 verschiedene Indikationen liegen bisher Studien zu medizinischen Cannabinoiden bei M. Parkinson vor. Diese umfassen Symptome der Parkinson-Erkrankung selbst (Chagas et al. 2014) und 2 frühere Studien zu Levo-Dopa-induzieren Dyskinesien (Carroll et al. 2004; Sieradzan et al. 2001). Die 3 randomisierten Studien im Cross-over-Design umfassen jeweils eine sehr kleine Fallzahl. Hinzu kommt die Studie von Mesnage et al. (2004), die bei Levo-Dopa-induzierten Dyskinesien und motorischen Symptomen keine Wirksamkeit eines Cannabisantagonisten finden konnten. Verschiedene Cannabisprodukte wurden eingesetzt:

- Placebo,
- CBD 75 mg/Tag oder CBD 300 mg/Tag für 5 Wochen (jeweils 7 Patienten pro Gruppe, Symptome des M. Parkinson (Chagas et al. 2014),
- 2,5 mg THC/1,25 mg CBD vs. Placebo (Levo-Dopa-induzierte Dyskinesien, Carroll et al. 2004) und
- Nabilon Kapseln (synthetischer Cannabisagonist, 0,03 mg/kg) vs. Placebo (Levo-Dopa-induzierte Dyskinesien, Sieradzan et al. 2001).

Aufgrund des eingeschränkten Studiendesigns, der geringen Fallzahl, der unterschiedlichen Indikationen und der verschiedenen eingesetzten Cannabismedikationen ist bisher eine Empfehlung zum Einsatz bei M. Parkinson und assoziierten Syndromen nicht ableitbar.

Schlussfolgerungen

Für die Indikation „Tremor in MS“ zeigte sich keine Besserung über 5 Studien. Die (zervikale) Dystonie wurde bisher in 3 Untersuchungen bewertet, in denen keine Besserung in 2 Studien, und nur wenig Besserung in einer kleinen „Pilotstudie“ berichtet wurde. Die Blasenfunktionsstörungen bei MS ergab bisher eine positive Studie (Kavia et al. 2010), die noch unbestätigt ist. Für die Chorea Huntington zeigte sich keine Besserung motorischer, kognitiver und psychischer Symptome über 3 Untersuchungen.

Medizinisches Cannabis wurde bei Personen mit M. Parkinson für 2 Fragestellungen verwendet: Einerseits um Nebenwirkungen der Levo-Dopa-Therapie zu lindern, wobei 2 Studien keine Effekte durch Cannabinoide oder Cannabinoidantagonisten beobachteten, in einer Studie wurden positive Effekte durch Cannabinoide berichtet. Andererseits wurde die Wirksamkeit von Cannabinoiden auf die Symptome des M. Parkinson selbst in einer Untersuchung evaluiert (Chagas et al. 2014) und zeigte keine Besserung der Motorik, aber der Lebensqualität.

Für Epilepsien über das Lebensalter liegen für Kinder zwar Fallserien, aber keine Studien ausreichender Qualität für eine Beurteilung vor. Für die Indikation der Epilepsien des Erwachsenenalters liegen 3 ältere randomisierte Studien vor, die bestenfalls eine Besserung in Einzelfällen belegte.

Insgesamt ist die Studienlage für das gesamte Indikationsgebiet bisher sehr gering, sodass die Wirksamkeit von Cannabinoiden für die meisten

neurodegenerativen und neuroinflammatorischen sowie anderen neurologischen Erkrankungen aktuell nicht abschließend beurteilt werden kann. Für viele Indikationen fehlen ausreichend groß designte, randomisierte und kontrollierte Studien (z. B. Epilepsien des Kindesalters, M. Parkinson, Chorea Huntington, Dystonien). Initiale randomisierte Studien weisen auf mögliche Wirkungen bei Symptomen der Blasenfunktionsstörungen bei MS (Kavia et al. 2010) und eine Besserung der Lebensqualität bei Personen mit M. Parkinson (Chagas et al. 2014).

Frage 4.12 – Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei Glaukom

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel zur Behandlung eines Glaukoms?

Die Ergebnisse der einzigen verfügbaren, randomisierten kontrollierten Studie, die THC und 2 Dosierungen von Cannabidiol mit Placebo über einen Zeitraum von mehreren Wochen bei jeweiliger Einmalgabe wöchentlich verglichen, weisen auf einen möglichen moderaten und temporären Einfluss der Wirksubstanz (THC) auf den intraokulären Druck hin. Diese Ergebnisse sind aber nicht hinreichend, um eine Empfehlung für die Indikation der Verwendung medizinischer Cannabisprodukte abzugeben. Die angegebenen Nebenwirkungen wurden seitens der Autoren als „mild“, in wenigen Fällen als „moderat“ angegeben und betrafen „Hypotension und Übelkeit“. Die Autoren stellten fest, dass die alleinige und temporäre Senkung des IOP „klinisch nicht relevant“ sei. Es fehlt eine ausreichend große und gut designte RCT zur Prüfung der Hypothese.

In der einzigen relevanten Studie von Tomida et al. (2006) konnten keine „schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen" festgestellt werden. Alle weiteren Nebenwirkungen wurden von den Patienten als „mild“ bewertet, 2 Personen bewerteten „Übelkeit und Hypotension“ als „moderat“. Unter Behandlung mit Cannabidiol 40 mg kam es zu einer „leichten“ Erhöhung des systolischen Blutdruckes 60 und 90 Minuten nach Anwendung ($p = 0{,}024$ und 0,014). Die Pulsrate war 90 Minuten nach Applikation signifikant beschleunigt ($p = 0{,}027$). Laut Auskunft der Autoren waren alle weiteren Erfassungen von Symptomen nicht verändert. Gesichtsfeld und Gesichtsfelduntersuchungen waren durch die Gabe aller Cannabinoide in der Studie (THC, Cannabidiol 20 mg, 40 mg) nicht verändert.

4.4.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Informationen aus den Studien zu alters- und geschlechtsdifferenzierten Wirkungen liegen bisher nicht vor.

4.4.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur früheren Cannabis-Expertise

In der früheren Cannabisexpertise von Thomasius und Petersen (2007) finden sich keine Angaben zur Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden. Die Beurteilung der therapeutischen Potenziale und Risiken von Cannabinoiden in verschiedenen Indikationsbereichen stellt ein Novum in der vorliegenden Expertise dar und spiegelt die aktuell zunehmende Forschung im Bereich der therapeutischen Nutzung von Cannabis wider.

4.4.7 Hauptbefunde im Überblick

- Gastrointestinale Störungen
  - Bei M. Crohn und Reizdarmsyndrom konnte keine Verbesserung der wichtigsten Beschwerden durch Cannabinoide (Cannabiszigaretten, Dronabinol) gezeigt werden (2 RCTs). Eine Studie berichtet eine Besserung der M.-Crohn-Symptome sowie der Lebensqualität (geringe Konfidenz in die Evidenz)
- Neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen:
  - *Tremor und Blasenschwäche bei multipler Sklerose* können mit Cannabinoiden

(Nabiximols, orale Cannabinoide) in 7 von 8 Studien nicht verbessert therapiert werden. Eine Studie mit Nabiximols zeigt mögliche Therapieerfolge auf spezifische Symptome der Blasenfunktion.
  - *Chorea Huntington:* Bisher ist keine signifikante Wirksamkeit von Cannabinoiden (Nabilon, Nabiximols) nachweisbar (3 RCTs).
  - *Epilepsie:* Die Behandlung mit Cannabidiol erbringt eine teilweise verbesserte Symptomatik bei therapieresistenten Epilepsieformen (3 ältere RCTs), die Befunde sind jedoch heterogen.
  - *Dystonie:* Es zeigt sich keine Verbesserung der Symptomatik nach 3-wöchiger Behandlung mit Cannabinoiden (Dronabinol, Nabilon) bei primär zervikaler Dystonie.
  - *Morbus Parkinson* 3 von 4 RCTs finden keine Verbesserung der Parkinson-Symptomatik oder der Levo-Dopa-induzierten Dyskinesien bei begleitender Therapie mit Cannabinoiden (CBD, THC/CBD, Nabilon, SR141716). Ein RCT berichtet verringerte Dyskinesien unter Nabilon. Einzelbefunde zeigen spezifische Symptombesserungen (REM-Schlafstörungen, psychotische Störungen, subjektives Empfinden).
  - Die Konfidenz in die Evidenz zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei den hier untersuchten neurologischen Störungen ist gering (geringe Studienlage, kleine Fallzahlen, inkonsistente Befunde).
- Glaukom: Eine RCT kann bei 6 Patienten mit erhöhtem okulärem Druck akut nach THC-Gabe eine signifikante Reduktion des Augeninnendruckes feststellen, bei höherer Dosierung von CBD allerdings einen Anstieg. Es liegen keine Daten zu längerer Therapiedauer (>1 Woche) vor. Die Konfidenz in die Evidenz ist sehr gering. Es liegt nur eine RCT-Studie mit sehr kleiner Stichprobe vor.
- Nebenwirkungen:
  - Die Verträglichkeit der Cannabinoide ist in den hier untersuchten Studien gut. Beim therapeutischen Einsatz bei Chorea Huntington und Epilepsien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zum Nebenwirkungsrisiko bei Placebos. Ansonsten treten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit medizinischen Cannabinoiden gegenüber Placebo etwas häufiger auf, sind aber zumeist transient und nicht gravierend.
  - Schwere Nebenwirkungen und Studienabbrüche aufgrund einer medikamentösen Unverträglichkeit treten bei der Untersuchung aller klinischen Anwendungsgebiete für Cannabinoide auf. Teilweise, aber nicht immer, liegen sie signifikant häufiger in den Interventions- als in den Kontrollgruppen vor.

Untersuchungen zur Geschlechts- und Altersspezifität der Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen bisher nicht vor.

Evidenzlage
- Gastrointestinale Störungen: 1 systematisches Review (ein RCT) und insgesamt 2 RCTs (n = 58).
- Neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Störungen:
  - 3 systematische Reviews mit 8 RCTs (n = 2.254) für MS,
  - 1 systematisches Review mit 3 RCTs (n >62) für Chorea Huntington,
  - 1 systematisches Review mit 3 RCTs (n = 48) für therapieresistente Epilepsie,
  - 1 systematisches Review mit 4 RCTs, 2 Fallserien und 2 Beobachtungsstudien (n = 100) zu Morbus Parkinson.
- Glaukom: 1 systematisches Review mit einem RCT (n = 6).

4.5 Psychische Störungen

Eva Hoch, Dominik Niemann, Rupert von Keller, Alkomiet Hasan, Oliver Pogarell, Peter Falkai, Chris Maria Friemel, Miriam Schneider

4.5.1 Einleitung

Psychische Störungen haben eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung und treten oft schon in frühen Lebensphasen in Erscheinung. Sie stellen eine starke Beeinträchtigung des Wohlbefindens betroffener Personen und auch von deren Angehörigen dar und können großes persönliches Leiden verursachen. Bei psychischen Störungen kann es zu unterschiedlichsten Veränderungen des Denkens, Fühlens oder Verhaltens kommen.

Die Ursachen für die Entstehung einer psychischen Erkrankung können vielseitig sein. Neben der Lerngeschichte spielen Umgebungsfaktoren und die individuelle Prädisposition eines Menschen eine Rolle. Auf neurobiologischer Ebene scheint ein vielfältiges Wechselspiel zwischen Neurotransmitter- und Neuromodulatorsystemen zu bestehen. In den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise aus der Forschung zunehmend auf eine Beteiligung oder Dysregulation des eCB-Systems an der Ätiologie und Psychopathologie unterschiedlichster neuropsychiatrischer Erkrankungen – unabhängig vom Konsum von Cannabispräparaten (Leweke und Koethe 2008; Marco et al. 2011; Rubino et al. 2015; Schaefer et al. 2014). Dies erklärt sich zum einen durch den wichtigen modulatorischen Einfluss des eCB-Systems, insbesondere des CB1-Rezeptors, bei Prozessen der Emotionsregulation und Kognition (Marco et al. 2011), zum anderen aber auch durch seine zentrale Rolle in der Modulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse und der Stressregulation, die ebenfalls zur Ätiologie vieler psychiatrischer Erkrankungen beitragen kann (Hill und Tasker 2012). Zudem ist hinreichend bekannt, welche wichtige Funktion dem eCB-System für Belohnungsprozesse zukommt (Parsons und Hurd 2015), welche u. a. eine Rolle bei affektiven Störungen, Essstörungen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis spielen.

Auch wenn sich bezüglich der beobachtbaren Veränderungen im eCB-System ein sehr komplexes und heterogenes Bild, abhängig von der jeweiligen Störung, abzeichnet, so weisen bisherige Studien dennoch darauf hin, dass das eCB-System durch seine neuromodulatorische Funktion einen interessanten Ansatzpunkt für künftige therapeutische Interventionen bei psychischen Erkrankungen darstellen könnte (Rubino et al. 2015).

4.5.2 Fragestellung

Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Menschen mit psychischen Erkrankungen im kontrollierten Vergleich?

(Beantwortung in ► Abschn. 4.5.4.)

Frage 4.14 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit psychischen Störungen

? Wie wirksam sind Cannabinoide bei Menschen mit psychischen Störungen?

Frage 4.15 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit Demenzerkrankung

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Menschen mit einer Demenzerkrankung?

Frage 4.16 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit Cannabisabhängigkeit

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Menschen mit einer Cannabisabhängigkeit?

Frage 4.17 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit Opieatabhängigkeit

Wie wirksam sind Cannabinoide bei Menschen mit einer Opiatabhängigkeit?

Frage 4.18 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit Schizophrenie

Wie wirksam sind Cannabinoide bei Schizophrenien oder schizophrenieformen Psychosen?

Frage 4.19 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit affektiven Erkrankungen

Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei affektiven Erkrankungen?

Frage 4.20 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit Angststörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen

Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Angststörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen?

Frage 4.21 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit Anorexia nervosa

Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Anorexia nervosa?

Frage 4.22 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Menschen mit Tourette-Syndrom

Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Tourette-Störung?

4.5.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Für diesen Abschnitt wurden 3 systematische Literaturrecherchen durchgeführt:

- eine globale Literaturrecherche,
- ein Update der Literaturrecherche von Whiting et al. (2015) für systematische Reviews und randomisiert-kontrollierte Studien für die Jahre 2014–2016, und
- eine erneute De-novo-Recherche nach systematischen Reviews und randomisiert-kontrollierten Studien zum Thema „Einsatz von Cannabisarzneimitteln bei psychischen Störungen“ bis Mai 2017.

Diese umfassenden Recherchen ergaben insgesamt 12 systematische Reviews und 8 randomisiert-kontrollierte Studien zur Anwendung von medizinischem Cannabis in der Behandlung von Menschen mit psychischen Erkrankungen, von denen letztendlich 4 systematische Reviews und 7 randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen wurden (s. ■ Abb. 4.9, ■ Abb. 4.10, ■ Abb. 4.11, ■ Tab. 4.9 und ■ Tab. 4.10).

Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der ROBIS-Tools (Whiting et al. 2016) bewertet. Die randomisiert-kontrollierten Studien wurden mit der SIGN-Checkliste (SIGN 2015) hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Für alle Studien wurde ein Evidenzgrad vergeben (OCEBM 2011) und sie wurden in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz in die Evidenz wurde mit CERQual (Lewin et al. 2015) ermittelt.

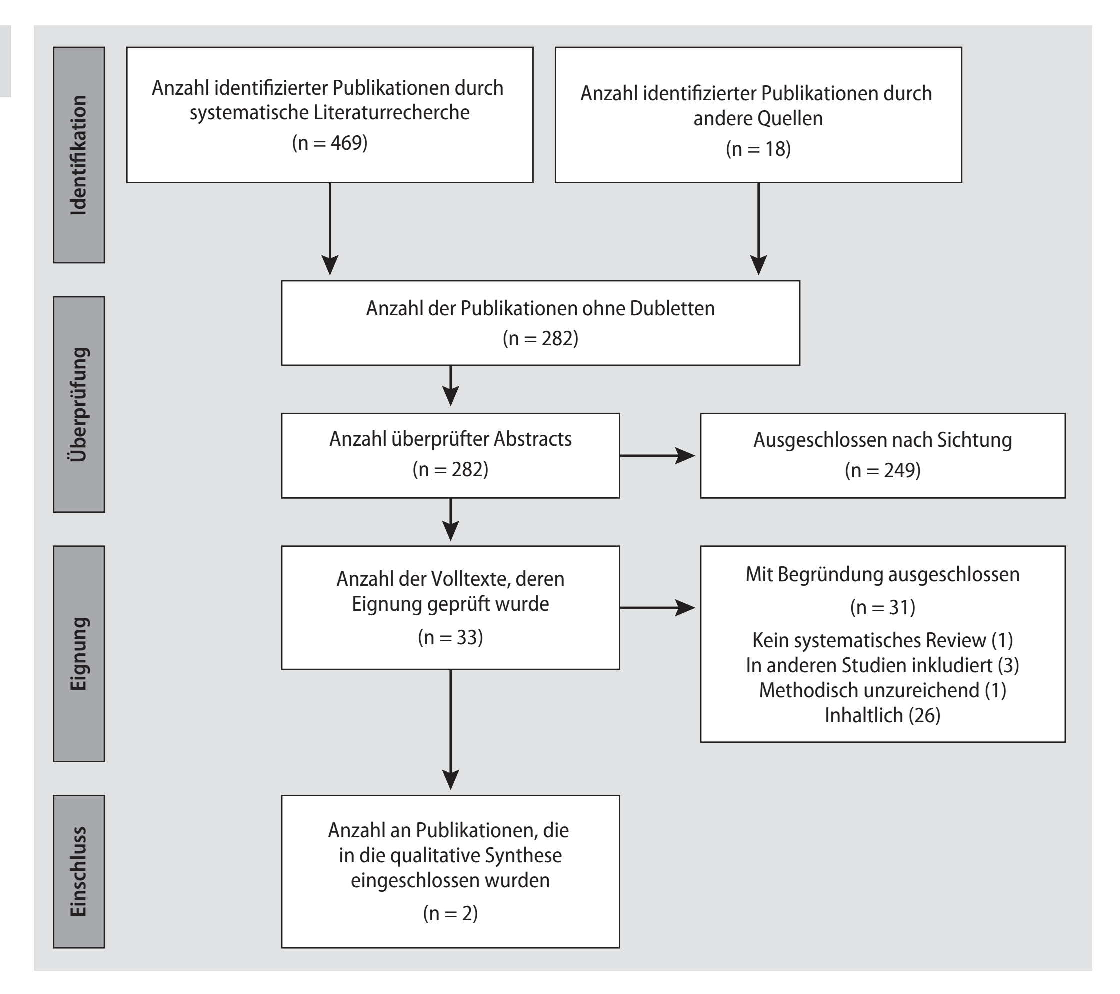


Abb. 4.9 PRISMA-Diagramm der in der Globalrecherche gefundenen und inkludierten systematischen Reviews zum Thema „Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen"

Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Demenz

Im Rahmen der globalen Recherche wurde 1 systematisches Review (Mücke et al. 2016) zum Thema „Cannabisarzneimittel und Demenz" gefunden. Die De-novo-Recherche erbrachte 3 RCTs von einer Arbeitsgruppe (van den Elsen et al. 2015a; van den Elsen et al. 2015b; Ahmed et al. 2015). Ausgeschlossen wurde 1 systematisches Review aus der Cochrane Library (Krishnan et al. 2009), das sich auf dieselbe ältere Einzelstudie (Volicer et al. 1997) stützt wie die aktuellere Übersichtsarbeit von Mücke et al. (Mücke et al. 2016).

Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen

Die globale Recherche erbrachte keine Treffer, im Rahmen der Aktualisierungsrecherche von Whiting et al. (2015) wurde 1 RCT identifiziert. Die De-novo-Recherche ergab 3 RCTs. Eingeschlossen wurden folglich 4 aktuelle RCTs: 2 zur Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabi-

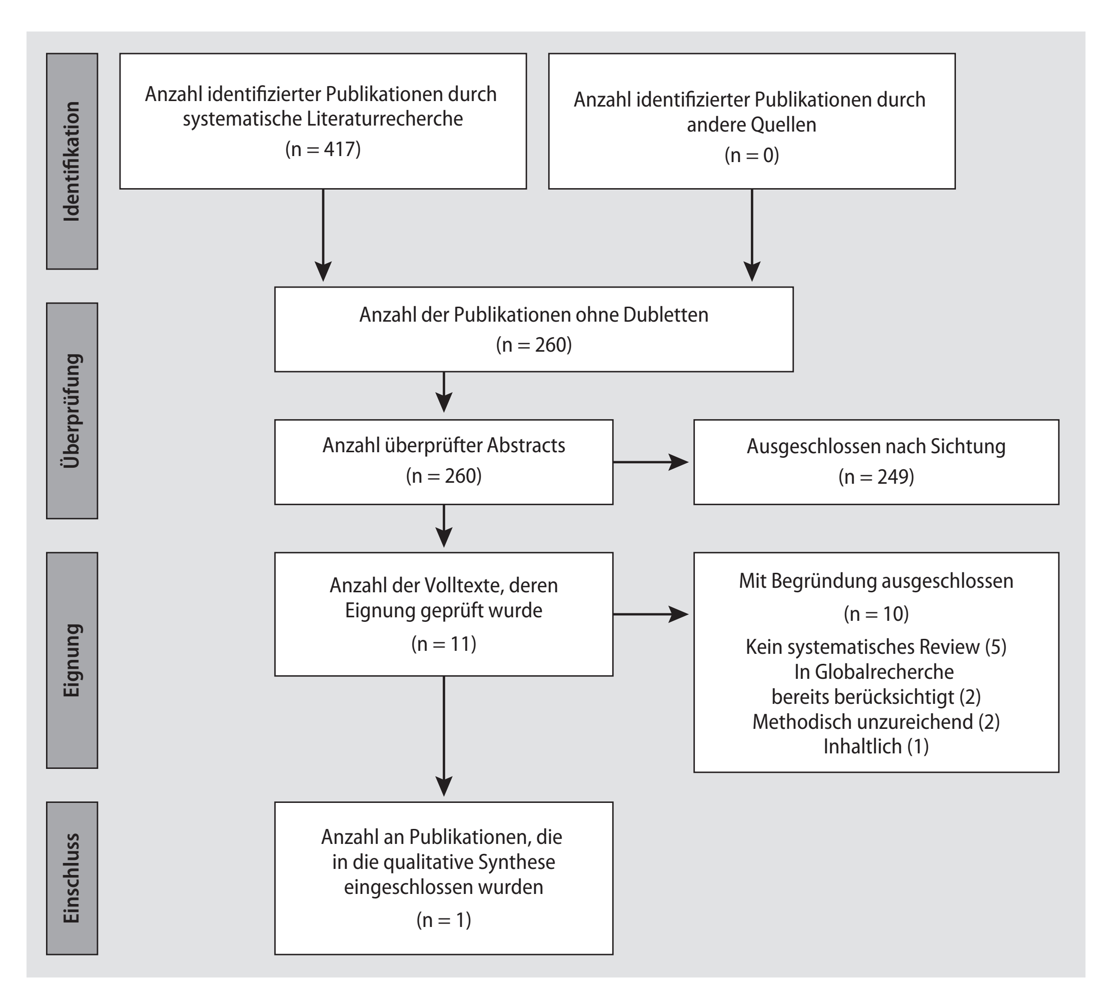


Abb. 4.10 PRISMA-Diagramm der in der Aktualisierungsrecherche gefundenen und inkludierten systematischen Reviews und RCTs zum Thema „Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen“

noiden bei Menschen mit einer Cannabisabhängigkeit (Trigo et al. 2016; Levin et al. 2016) und 2 bei Menschen mit Opiatabhängigkeit (Bisaga et al. 2015; Jicha et al. 2015)

Psychotische Störungen oder Schizophrenie

Im Rahmen der globalen Literaturrecherche wurde für diese Expertise zunächst das systematische Review von Whiting et al. (2015) identifiziert, sowie 2 weitere Arbeiten (McLoughlin 2014; Schubart et al. 2014), die allerdings die gleichen Studien berücksichtigten und aus Gründen der Redundanz nicht ausgewertet wurden. In der Aktualisierungsrecherche gab es keine Treffer. Die De-novo-Recherche identifizierte 3 neue Reviews. Eine Arbeit wurde eingeschlossen (Leweke et al. 2016). Zwei Arbeiten wurden ausgeschlossen, da sie entweder die methodischen Einschlusskriterien nicht erfüllten (Iseger und Bossong 2015) oder auf dieselben Studien zurückgriffen (McLoughlin 2014; Schubart et al. 2014; Rohleder et al. 2016), die auch in den eingeschlossenen aktuelleren Reviews enthalten sind. Die Arbeit von Whiting et al. (2015) ist von sehr guter methodischer Qualität (niedriges Risiko für einen Bias) und erzielt in unserer Bewertung den höchsten Evidenzgrad (OCEBM 2011).

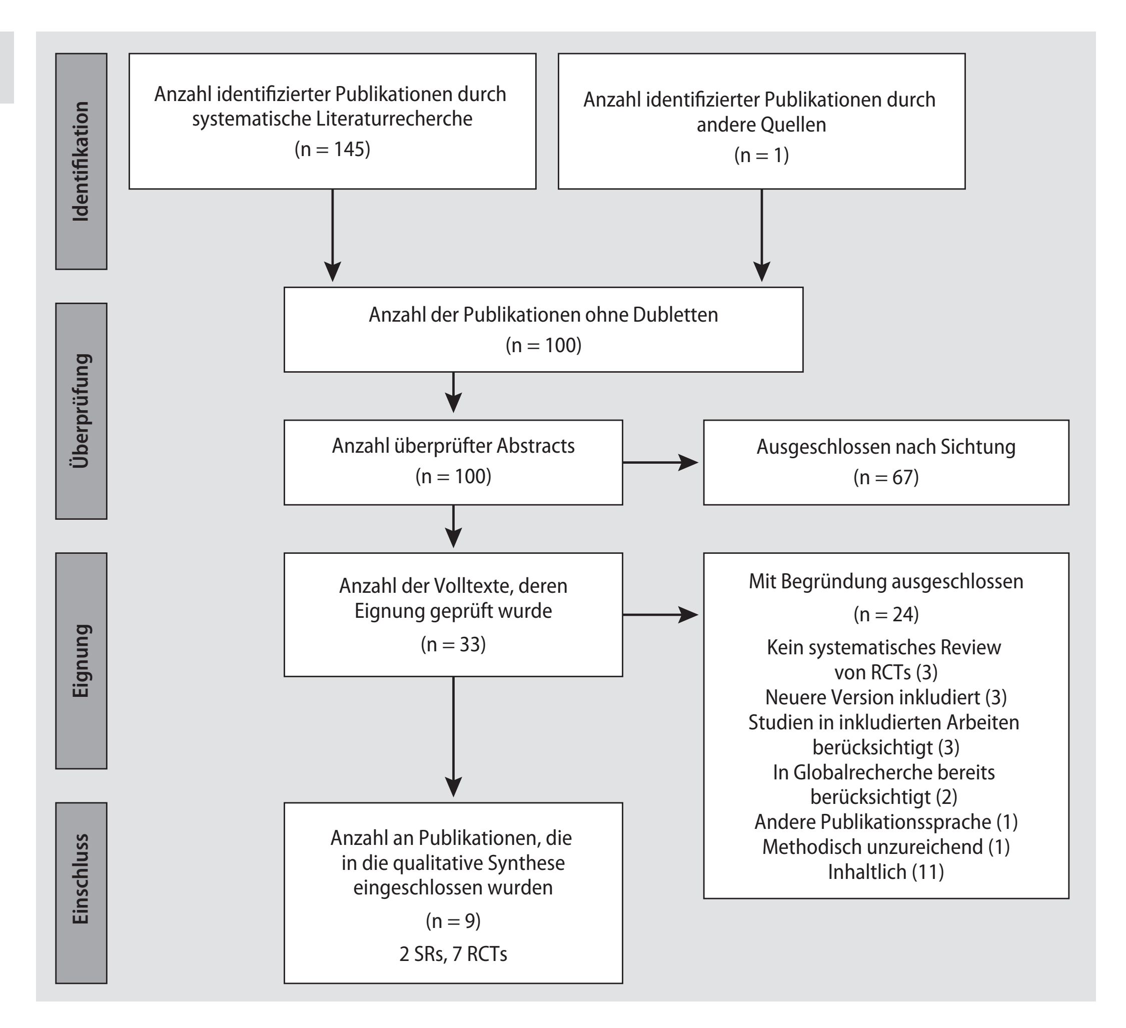


Abb. 4.11 PRISMA-Diagramm der De-novo-Recherche nach systematischen Reviews und RCTs zum Thema „Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen"

Das Risiko eines Bias wurde für Leweke et al. (2016) mit dem ROBIS-Instrument als „hoch" ermittelt. Es wurde ein Evidenzgrad von 2 vergeben (OCEBM 2011): Die eingeschlossenen Einzelstudien sind von unterschiedlicher Art (RCTs, Fallserien, Fallberichte) und Qualität. Eine De-novo-Literaturrecherche nach randomisiert-kontrollierten Studien brachte keine neuen Treffer.

Affektive Störungen

Im Rahmen der globalen Recherche wurde das systematische Review der Arbeitsgruppe Penny Whiting (Whiting et al. 2015) identifiziert, das keine randomisiert- kontrollierten Arbeiten zum Einsatz von Cannabinoiden bei der Indikation „Depressionen oder andere affektive Störungen" fand. In 5 der bei Whiting eingeschlossenen Studien wurden jedoch „depressive Symptome" als sekundäre Ergebnismaße miterfasst (Chronischer Schmerz: 4 RCTs; Spastizität bei multipler Sklerose: ein RCT) (s. Kap. 4.1 und 4.2). Im Rahmen unserer systematischen Recherchen konnten keine neuen Übersichtsarbeiten oder RCTs zum Einsatz von Cannabinoiden in der Behandlung von Menschen mit affektiven Störungen (d. h. depressiven, manischen oder bipolaren Störungen) gefunden werden.

Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörung

Im Rahmen der globalen Recherche wurde das systematische Review von Penny Whiting (Whiting et al. 2015) identifiziert, das eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Cannabidiol bei behandlungs-naiven Menschen mit einer Sozialen Phobie testete (Bergamaschi et al. 2011). Unsere Aktualisierungsrecherche, die auf den Suchkriterien von Whiting basierte, ergab keine weiteren Treffer. Unsere spezifische De-novo-Literaturrecherche identifizierte ein weiteres Review von 46 Studien (darunter Tier- und Fallstudien) zum Thema Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS), das jedoch nicht die Einschlusskriterien erfüllte (Yarnell 2015). Eine einzige randomisiert-kontrollierte Studie zum Thema PTBS wurde gefunden und in die Expertise eingeschlossen (Jetly et al. 2015).

Anorexia nervosa

Im Rahmen der globalen Recherche wurde zunächst 1 systematisches Review zum Thema „medizinisches Cannabis bei Anorexia nervosa" gefunden. Das Update des Reviews von Whiting (Whiting et al. 2015) erbrachte keine weiteren Treffer. In unserer de-novo-Recherche konnten wir ein neues systematisches Review identifizieren (Hay und Touyz 2015), das eine randomisiert-kontrollierte Studie (n = 3 Berichte) inkludierte (Andries et al. 2015b; Andries et al. 2014; Andries et al. 2015a).

Tourette-Syndrom

Im Rahmen der globalen Recherche wurden zunächst 2 systematische Reviews zum Thema „medizinisches Cannabis bei Tourette-Sndrom" gefunden (Whiting et al. 2015; Koppel et al. 2014). Das Update des Reviews von Whiting (Whiting et al. 2015) identifiziert keine neue Studie. Unsere de-novo-Recherche erbrachte einen weiteren Treffer (Andrzejewski et al. 2016). Alles Reviews stützten sich auf die 2 gleichen RCTs (Müller-Vahl et al. 2001; Müller-Vahl et al. 2003b). Aus diesem Grund wurden methodisch schwächere Reviews nicht inkludiert (Koppel et al. 2014; Andrzejewski et al. 2016).

Nichtorganische Schlafstörungen

Im Rahmen der globalen Recherche wurde das systematische Review der Arbeitsgruppe Whiting (Whiting et al. 2015) identifiziert, das aber keine randomisiert-kontrollierten Arbeiten zum Einsatz von Cannabinoiden mit der primären Indikation „nicht-organische Schlafstörungen" fand. Es wurde jedoch eine Studie identifiziert (Ware et al. 2010), die „Schlafstörungen" als sekundäres Ergebnis der Behandlung mit Nabilon miterfasst. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie mit niedrigem Risiko für einen Bias an Patienten mit chronischen Schmerzen bei einer Fibromyalgie (s. ► Kap. 4.1 und 4.2)

Alle systematischen Reviews und Metaanalysen dieses Kapitels wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der ROBIS-Tools (Whiting et al. 2016) bewertet. Die randomisiert-kontrollierten Studien wurden mit der SIGN-Checkliste (SIGN 2015) hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Für alle Studien wurde ein Evidenzgrad vergeben (OCEBM 2011) und sie wurden in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz in die Evidenz wurde mit CERQual (Lewin et al. 2015) ermittelt.

Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).

Darstellung der Evidenz

Eine Übersicht der analysierten Studien zum Thema „Cannabis und psychische Erkrankungen" zeigen ◘ Tab. 4.9 und ◘ Tab. 4.10.

Demenz

Mücke et al. (2016)

Das systematische Review „Cannabinoide in der palliativen Versorgung" ist von hoher methodischer Qualität (Evidenzgrad 2) (OCEBM 2011) und hat ein niedriges Risiko für einen Bias (Whiting et al. 2016). Die Übersichtsarbeit befasst sich mit der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cannabinoiden im palliativmedizinischen Setting verglichen mit Placebo oder herkömmli-

Tab. 4.9 Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Reviews und Metaanalysen zum Thema „Cannabis und psychische Erkrankungen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Psychische Erkrankungen									
Mücke et al. (2015)	SR MA	n* = 1 n** = 15	Menschen, die die Nahrungsaufnahme verweigerten, mit der Diagnose einer „wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ" (nach DSM-III-R- und NINCDS-ADRDA-Kriterien)	Dronabinol (2 × 2,5 mg/Tag), 2 Therapieperioden à 6 Wochen (Dronabinol-Therapie gefolgt von Placebo oder vice versa)	Placebo (n* = 1)	Körpergewicht, Kalorienzufuhr, Affekt („Lawton Observed Affect Scale – Past"), Nebenwirkungen (Interview mit den Pflegern aus einer Liste von möglichen Symptomen) und andere Variablen	Risiko für Bias in inkludiertem RCT: hoch (n* = 1)	1	niedrig
Whiting et al. (2015)	SR MA	n* = 2 n** = 71	Akute paranoide Schizophrenie oder schizophrenieforme Psychose gemäß DSM-IV, ≥36 Punkte im Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (n* = 2)	Cannabidiol (maximal 800 mg/Tag) (n* = 1); Cannabidiol (maximal 600 mg pro Tag) (n* = 1)	Placebo (n* = 1); Amisuprid (max 800 mg/Tag) (n* = 1). In beiden Studien war die Benzodiazepin-Gabe (Lorazepam) erlaubt	Psychische Gesundheit („mental health"), psychiatrische Symptomatik („Brief Psychiatric Rating Scale" [BPRS]) und positive und negative psychotische Syndrome (PANSS)	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n* = 2), niedriges GRADE-Rating	1	niedrig
Whiting et al. (2016)	SR MA	n* = 0	Depressivität wurde bei Menschen mit primären chronischen Schmerzen oder Spastizität bei MS miterfasst (s. ▶ Abschn. 4.1)	Dronabinol (n* = 1) Nabiximols (n* = 3) Nabilon (N* = 1)	Placebo	„Hospital Anxiety and Depression Scale", „Montgomery-Asberg Depression Scale" oder „Beck Depressions-Inventar"	Risiko für Bias der inkludierten RCTs hoch (n* = 3), unklar (n* = 2)	1	niedrig

Tab. 4.9 Fortsetzung

Psychische Erkrankungen									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Whiting et al. (2016)	SR MA	n* = 1 n** = 36	Menschen mit einer unbehandelten sozialen Phobie (n** = 12)	Cannabidiol (1 × 600 mg)	Placebo Gruppe (n** = 12) Gesunde Kontrollgruppe (Healthy controls, (n** = 12)	Visual Analogue Mood Scale (VAMS) (primäres Ergebnismaß), der Negative Self-Evaluation Subscale of the Self-Statements during Public Speaking Scale (SSPS-N) und der Bodily Symptoms Scale (BSS) sowie physiologische Messungen (Blutdruck, Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit)	Risiko für Bias der inkludierten RCT hoch (n* = 1), niedriges GRADE-Rating	1	niedrig
Whiting et al. (2016)	SR MA	n* = 2 n** = 36	Erwachsene mit einem Tourette-Syndrom gemäß DSM-III-R-Kriterien (30 Männer, 5 Frauen)	Maximal 10 mg Δ9-THC, als Einzeldosis in Form von Gelatinekapseln à 2,5 oder 5 mg in der ersten Studie (Müller-Vahl et al. 2002) oder in einem Zeitraum von 6 Wochen auf- und später wieder abdosiert (Herabdosierung bei mangelnder Verträglichkeit auf 5,0 mg/Tag möglich) (Müller-Vahl et al. 2003a, b). Die Fortführung von Tourette-bezogenen Medikamenten oder Einnahme anderer Psychopharmaka war erlaubt.	Placebo Die Fortführung von Tourette-bezogenen Medikamenten oder Einnahme anderer Psychopharmaka war erlaubt.	Tourette's Syndrome Clinical Global Impressions Scale" (TS-CGI), „Shapiro Tourette-Syndrome Severity Scale" (STSSS), „Yale Global Tic Severity Scale" (YGTSS), „Tourette Syndrome Symptom List" (TSSL), „Tourette's syndrome global scale" (TSGS), SCL-90-R-Checkliste und andere Maße	Risiko für Bias der inkludierten RCTs: hoch (n* = 1) unklar (n* = 1), niedriges GRADE-Rating	1	niedrig

Tab. 4.9 Fortsetzung

Psychische Erkrankungen									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Whiting et al. (2016)	RCT	n* = 1 n** = 31	Chronische, nichtorganische Schlafstörungen bei Fibromyalgie mit chronischen Schmerzen (s. auch „Chronische Schmerzen" und „Spastizität in ► Abschn. 4.2)	Nabilon (0,5–1,0 mg vor dem Schlafen)	Amitriptylin (10–20 mg vor dem schlafen)	Insomnia Severity Index, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, assessment of pain, mood, quality of life, and adverse events (AEs)	niedriges Risiko für einen Bias	1	niedrig
Leweke et al. (2016)	SR	n* = 7 n** = 775	Schizophrenie oder psychotische Störungen	Rimonabant (bis zu 20 mg/Tag) (n* = 2); AVE1625 (n* = 1); Dronabinol (bis zu 20 mg/Tag); Cannabidiol (600 bis, 1280 mg/Tag) (n* = 3). Die Dauer der Medikation lag maximal bei 24 Wochen.	Placebo (n* = 3) Amisuprid (max 800 mg/Tag) (n* = 1)	Psychiatrische Symptomatik („Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS), positive und negative psychotische Syndrome (PANSS), Kognition (PBANS/MATRICS)	Keine methodische Bewertung der inkludierten Arbeiten durchgeführt	2	Hoch
Hay et al. (2015)	SR	n* = 1 n** = 24	Menschen mit einer schweren, unbehandelten Anorexie	Dronabinol (2 × 2,5 mg), Psychotherapie, Ernährungsberatung	Placebo Psychotherapie Ernährungsberatung	Gewichtszunahme, Anorexia-nervosa-relevante Einstellungs- und Verhaltensmerkmale (erfasst durch Eating Disorder Inventory-2 [EDI-2] Scores, Körperliche Aktivität (Intensität in CPM, Zählungen pro Minute; Dauer in Minuten pro Tag), gemessen mit Hilfe eines Akzelerometers	Risiko für Bias der inkludierten RCT: hoch	2	hoch

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse; RCT = „randomized controlled trial"

Tab. 4.10 Tabellarische Übersicht der analysierten RCTs zum Thema „Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen" (geordnet nach Evidenzgrad)

Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Ahmed et al. (2015)	RCT	n** = 10	Ältere Menschen mit Demenz (Alter: 77,3 ± 5,6)	THC (Woche 1–6: 2 × 0,75 mg/Tag) Woche 7–12: 2 × 1,5 mg/Tag), 4-tägige Auswaschphase	Placebo	THC wurde rasch absorbiert. Die pharmakokinetischen Effekte waren dosisabhängig und interindividuell verschieden. Pharmakodynamische Effekte, inklusive adverse Effekte, waren gering.	Gabe von weiteren psychotropen Medikamenten war zugelassen.	2	(+)
Van der Elsen et al. (2015a)	RCT	n** = 22	Menschen mit einer diagnostizierten Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskulären Typ oder gemischten Typ (mit Agitation oder Aggression) (Alter: 76,4 ± 5,3)	THC (Tabletten): 2 × 0,75 mg/Tag im Behandlungsblock 1–3, 2 × 1,5 mg/Tag in den Blöcken 4–6	Placebo	THC führte zu keiner signifikanten Reduktion in neuropsychiatrischen Symptomen (NPI-Score) im Vergleich zum Placebo (Block 1–3: 1,8, 97,5% KI –2,1 bis 5,8; Block 4–6: –2,8, 97,5% KI –7,4 bis 1,8). Adverse Ereignisse waren ähnlich häufig in den Behandlungsgruppen.	Gabe von weiteren psychotropen Medikamenten war zugelassen.	2	(+)
Van der Elsen et al. (2015b)	RCT	n** = 50	Ältere Menschen mit Demenz und klinisch relevanten neuropsychiatrischen Syndromen (Alter: 78,4 ± 7,4)	THC (3 × 1,5/Tag) über 3 Wochen	Placebo	Neuropsychiatrische Syndrome: Keine Unterschiede zwischen THC und Placebo (DNPI total: 3,2, 95% KI 23,6–10,0). Adverse Ereignisse (AE): 16 Patienten (66,7%) der THC-Gruppe und 14 Patienten (53,8%) der Placebo-Gruppe hatten mindestens 1 AE ($\chi 2$, $p = 0,36$).	Gabe von weiteren psychotropen Medikamenten war zugelassen.	2	(+)

Tab. 4.10 Fortsetzung

Autor	Studientyp	Anzahl	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenzgrad	ROBIS
Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen									
Trigo et al. 2016	RCT	n** = 16	Cannabisabhängige Erwachsene, die keine Behandlung der Abhängigkeit suchten	Intervention: Nabiximols-Spray A.) Feste Dosis: 4 Hübe pro Stunde bis zu einem Maximum von 40 Hüben pro Tag, d. h. 108 mg THC und 100 mg CBD, oder B.) selbsttitrierte Dosis: bei Bedarf zusätzliche Einnahme von bis zu 4 Hüben pro Stunde bei einem Maximum von 40 Hüben pro Tag. Interventionsschema: 8 Wochen mit einem ABACADAE-Design (A: „Konsumieren wie gewöhnlich" Bedingungen; B–E: Cannabisabstinenz Bedingung). Die Reihenfolge der Medikamentengabe während der Abstinenzphasen erfolgte randomisiert und ausgeglichen. Das „Konsumieren wie gewöhnlich"-Intervall diente als Wash-out-Phase.	Kontrollbedingungen: Es erfolgte eine Kontrolle mit Placebo	Entzugssymptomatik (definiert als 3 oder mehr Symptome nach Cannabiskonsumstopp, erfasst durch SCID-I/P) und Craving [erfasst durch Marijuana Craving Questionnaire (MCQ)]. Verträglichkeit der Medikation. Auftreten schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen.	n = 9 Teilnehmer haben die Studie vollständig abgeschlossen.	3	(–)

■ **Tab. 4.10** Fortsetzung

Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Levin et al. (2016)	RCT	n* = 1 n** = 156	Cannabisabhängige Erwachsene	Dronabinol (titriert bis zu einer Dosis von 3 × 20 mg/Tag) in Kombination mit Lofexidin (alpha-2-Agonisten) (titriert bis zu einer Dosis von 3 × 0,6 mg/Tag) in der 2-wöchigen Titrationsphase, gefolgt von einer 6-wöchigen Phase, in der die Medikation mit der erreichten Dosis beibehalten wurde. Nach einer 2-wöchigen Absetzungsperiode, erfolgte zuletzt noch eine 1-wöchige Placebo-Phase. Manualisierte Psychotherapie.	Placebo Manualisierte Psychotherapie	Mindestens 21 aufeinanderfolgende Tage andauernde Abstinenz. „Dichotome Abstinenz während der letzten beiden Wochen unter aufrechterhaltener Medikation", „kontinuierliche Spitzenwerte der Entzugscores", „kontinuierliche longitudinale wöchentliche Entzugswerte", der „kontinuierliche longitudinale wöchentliche Anteil der Konsumtage", der „dichotome kontinuierliche longitudinale wöchentliche Cannabiskonsum" und die „Zeit bis zum Drop-out aus der Behandlung". Urinproben, Vitalzeichen, Timeline Follow-Back Self-Reports" (TLFB), „Marijuana Craving Questionnaire" (MCQ) r „Withdrawal Checklist".	Hohe Drop-out-Raten (ca. 48% in der Lofexidin-Dronabinol-Gruppe und ca. 43% in der Placebo-Gruppe)	2	(+)

Tab. 4.10 Fortsetzung

Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Bisaga et al. (2015)	RCT	n* = 1 n** = 60	Menschen mit der Diagnose einer Opiatabhängigkeit	n** = 40 Tag 1: Stationäre Aufnahme zur 8-tägigen Entgiftung. Tag 2: Stabilisierung der Patienten mit Buprenorphin (2 × 4 mg/Tag) und Dronabinol (titriert bis auf 30 mg/Tag bis zu Tag 4). Tag 3 und 4: Opioid-Wash-out, dann täglich gesteigerte Dosen von Naltrexon (Tag 5: 3,125 mg; Tag 6: 6,25 mg; Tag 7: 25 mg), Tag 8: Vivitrol 380 mg (i.m.) sowie Injektion von XR-Naltrexon mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Tag 9: Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung, 8-wöchige ambulante Behandlung (Einnahme von Dronabinol/Placebo über 5 weitere Wochen, in Woche 4: erneute Injektion von XR-Naltrexon). Feste Dosen von adjuvanten Medikamenten in der Entzugsbehandlung zulässig (u. a. Clonidin, Clonazepam und Zolpidem), Psychotherapie	n** = 20 Placebo	„Schwere des Opiatentzugs" (Subjective Opiate Withdrawal Scale SOWS). Verbleiben in Behandlung am Ende der stationären sowie der ambulanten Studienphase.	Zusätzlich verschriebene Medikamente Unkontrollierter Cannabisbeikonsum in der ambulanten Behandlungspphase. Kurze Dauer der Entzugsphase	2	(+)

Tab. 4.10 Fortsetzung

Medizinisches Cannabis bei psychischen Störungen									
Autor	**Studientyp**	**Anzahl**	**Patienten**	**Interventionen**	**Vergleichsgruppe**	**Outcomes**	**Limitationen**	**Evidenzgrad**	**ROBIS**
Jetly et al. (2015)	RCT	n* = 1 n** = 10	n = 10 männliche PTBS-Patienten (gemäß DSM-IV-Kriterien) aus einer Population kanadischen Militärpersonals ausgewählt, die trotz Standardtherapie weiterhin unter traumabezogenen Albträumen litten	Nabilone (Startdosis: 0,5 mg vor dem Zu-Bett-Gehen, auftitriert bis 3,0 mg/Tag) (abhängig von Wirksamkeit, d. h. Albtraumunterdrückung und Verträglichkeit). Dauer: 7 Wochen bis zum Cross-over. Fortführung der Pharmakotherapie und Psychotherapie war erlaubt.	Placebo	„Recurrent Distressing Dreams Item“ der „Clinician-Administered PTSD Scale“ (CAPS) CAPS „Difficulty Falling or Staying Asleep Item“ „Clinical Global Impression of Change“ (CGI-C), „PTSD Dream Rating Scale“, „General Well Being Questionnaire“ (WBQ Sleep Diary	Nur 10 Probanden Effekte der Begleitmedikation und Psychotherapie nicht erfasst	2	-

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review; MA = Metaanalyse; RCT = „randomized controlled trial“

chen Pharmaka. Im Bereich der neuropsychiatrischen Diagnosen schloss das Review die doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie von Volicer et al. (1997) mit n = 15 an Morbus Alzheimer erkrankten Patienten ein. Ziel war es, die Wirkungen von Dronabinol auf Anorexie und Verhaltensstörungen von Demenzpatienten zu untersuchen.

- *Patienten:* Menschen, die die Nahrungsaufnahme verweigerten, mit der Diagnose einer „wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ“ (nach DSM-III-R- und NINCDS-ADRDA-Kriterien)
- *Interventionen:* Dronabinol (2 × 2,5 mg/Tag), 2 Therapieperioden à 6 Wochen (Dronabinol-Therapie gefolgt von Placebo oder vice versa).
- *Kontrollbedingungen:* Placebo.
- *Ergebnisvariablen:* Körpergewicht, Kalorienzufuhr, Affekt („Lawton Observed Affect Scale – Past“), Nebenwirkungen (Interview mit den Pflegern aus einer Liste von möglichen Symptomen) und andere Variablen.

Wirksamkeit

Es zeigte sich vor allem eine Zunahme an Körpergewicht unabhängig von der Reihenfolge der Gabe von Dronabinol bzw. Placebo über beide Behandlungsperioden hinweg – bei allerdings verstärkter Zunahme unter Dronabinol-Behandlung im Vergleich zu Placebo 4,6 ± 1,3 lb bzw. 1,7 ± 2,3 lb). Der Effekt erwies sich außerdem als größer, wenn Dronabinol vor Placebo gegeben wurde – ANOVA: F (Reihenfolge × Behandlung) = 8,4 für eine Interaktion zwischen Reihenfolge und Behandlung, df = 1, 143; p <0,017).

Die Kalorienzufuhr änderte sich im Verlauf der Studie nicht. Bezüglich der Verhaltensauffälligkeiten gaben die Autoren an, dass eine Abnahme über beide Dronabinol-Behandlungsperioden hinweg beobachtet werden konnte – ANOVA: F (Reihenfolge × Behandlung) = 2,78, df = 1, 143, p = 0,12) – bei einem weiterhin persistierenden Effekt in der Placebo-Behandlungsperiode, wenn sie auf die Behandlung mit Dronabinol folgte.

Negative Affekte (Wut, Angst und Traurigkeit) nahmen während der Therapie über beide Studienphasen ab (p = 0,045). Diese Abnahme war unter der Dronabinol stärker (p = 0,004).

Verträglichkeit und Sicherheit

Zwischen der Verträglichkeit und der Sicherheit von Dronabinol und Placebo gab es keinen signifikanten Unterschied. Drei Patienten brachen die Studie ab, einer wegen unerwünschter Nebenwirkungen und 2 andere wegen schwerer Infektionen. Ein Patient verstarb während der Placebo-Phase an einem Herzinfarkt.

Kritische Würdigung

Die insgesamt umfangreiche Arbeit von Mücke und Kollegen konnte im Bereich der palliativen Cannabinoidtherapie der Demenz nur eine randomisierte, kontrollierte Studie identifizieren. In dieser Studie zeigte sich, dass Dronabinol eventuell eine nützliche Ergänzung zur üblichen Medikation von Patienten mit Morbus Alzheimer und anderen Demenztypen sein könnte – sowohl in der Behandlung von demenzassoziierter Anorexie als auch von Verhaltensauffälligkeiten und negativem Affekt. Die Studie weist jedoch eine kurze Therapiedauer und geringe Teilnehmerzahl auf.

Nach Mücke et al. (2016) ist die Aussagekraft im untersuchten Indikationsbereich nicht ausreichend, um Fragen zur Langzeitwirkung, -verträglichkeit und -sicherheit beantworten zu können.

van den Elsen et al. (2015a)

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie von van den Elsen et al. (2015a) im wiederholten Cross-over-Design weist einen Evidenzgrad von 2 nach OCEBM auf und ist nach SIGN von akzeptabler Qualität (+). Ziel war es, Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von THC bei der Reduktion von neuropsychiatrischen Symptomen (NPS) von n = 22 Demenz-Patienten zu untersuchen (van den Elsen et al. 2015a).

- *Patientengruppe:* Menschen mit der Diagnose einer Demenz gemäß NINCDS-ADRA oder NINCDS-AIREN Kriterien (bei einem NPI Score ≥10, mindestens mit Symptomen von Agitiertheit und Aggression; Demenz vom Alzheimer Typ, n = 18; Demenz vom vaskulären Typ, n = 1; Demenz vom gemischten Typ, n = 3).

- *Interventionen:* THC (Tabletten, 2 × 0,75 mg/Tag in den Behandlungsblöcken 1–3, 2 × 1,5 mg/Tag in Blöcken 4–6).
- *Kontrollbedingungen:* Placebo.
- *Ergebnisvariablen:* „Neuropsychiatric Inventory" (NPI, Veränderungen in neuropsychiatrischen Symptomen), „Cohen-Mansfield Agitation Inventory" (CMAI, agitiertes Verhalten), „Zarit Burden Interview" (ZBI, Pflegerbelastung), UAW-Interviews (mit Patienten und Pflegenden), „Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment" (Tinetti POMA), „Timed Up and Go" (TUG), GAITRite™ und SwayStar™ (Gleichgewicht und Gang), „Bowdle Visual Analogue Scale" (VAS, Auftreten und Schwere eines „High"-Gefühls, interne und externe Wahrnehmung), Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, Körpergewicht, Laborwerte, EKG sowie die „Delirium Observation Scale".

Wirksamkeit

In die Studie von van den Elsen et al. (2015a) eingeschlossen wurden 22 Patienten (mittleres Alter: 76,4 ± 5,3 Jahre) mit einer Demenz-Diagnose. Über eine Gesamtdauer von 12 Wochen erhielten die Probanden THC (Tabletten) bzw. hinsichtlich Gewicht, Geschmack, Farbe und Größe identisches Placebo. Es gab 2 Perioden (A und B). In Behandlungsperiode A (Block 1–3) wechselte sich niedrigdosiertes THC von 2 × 0,75 mg/d mit Placebo ab. Diese Dosis wurde in Periode B (Block 4–6) auf 2 × 1,5 mg/d erhöht. Jeder Block enthielt 2 Medikationsperioden getrennt von einer 4-tägigen „Washout"-Phase: THC über 3 aufeinanderfolgende Tage – 4 Tage „Washout" – Placebo über 3 aufeinanderfolgende Tage (und vice versa). Der Gebrauch von psychotroper Ko-Medikation war zulässig, allerdings wurden Patienten, die trizyklische Antidepressiva und Opioide einnahmen, ausgeschlossen. Daten zum Einsatz von Notfallmedikamenten (zumeist Benzodiazepine) wurden angegeben und zeigten eine gleichmäßige Gabe unter allen Bedingungen.

Es ergab sich kein Effekt von THC in der Reduktion von NPS (Block 1–3: 1,8–97,5% 95% KI: −2,1 bis 5,8; Block 4–6: −2,8–97,5% 95% KI: −7,4 bis 1,8). Es ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen THC und Placebo, weder in primären noch in sekundären Wirksamkeitsmaßen. Allerdings zeigte sich eine substanzielle Zunahme im NPI-, CMAI- sowie ZBI-Score im Verlauf der 12 Studienwochen in beiden Behandlungsperioden. Auffällig war darüber hinaus, dass NPI-Scores im stationären Setting generell niedriger als im ambulanten Setting waren. Die Autoren schließen daraus, dass kein Nutzen einer THC-Gabe (bei Dosen von 2 × täglich 0,75 mg und 1,5 mg) in der Behandlung von NPS anhand der untersuchten Ergebnismaße bei Demenzpatienten zu finden sei. Da die Therapie jedoch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils gut vertragen wurde, sei eine zukünftige Studie mit höheren Cannabinoiddosen durchaus wünschenswert (van den Elsen et al. 2015a).

Verträglichkeit und Sicherheit

Im Verlauf verließen 2 Patienten die Studie (Auftreten von Symptomen eines Malignoms, n = 1; beträchtliche Gabe von Notfallmedikation, n = 1), alle 22 randomisierten Teilnehmer flossen allerdings auch in die Analyse ein. Neben der bereits erwähnten substanziellen Zunahme in NPI, CMAI und ZBI während der beiden Behandlungsperioden konnte hinsichtlich der Sicherheit des Medikaments ein gleichmäßiges Auftreten von unerwünschten milden bis moderaten Arzneimittelwirkungen (UAW) beobachtet werden (THC: 91 UAW, Placebo: 93 UAW; non-lineare Mischmodellanalyse unter der Annahme einer Poisson-Verteilung der UAW mit zufälligem Abschnitt pro Subjekt, $t = -0{,}29$, $df = 21$, $p = 0{,}77$, Inzidenzraten-Ratio 0,96, 95% KI: 0,7–1,3). 4 schwerwiegende Nebenwirkungen traten (nicht als Folge der Studienmedikation) auf, die zur (verlängerten) Hospitalisierung führten: Gastroenteritis, Zunahme von demenzassoziierten NPS, Exazerbation einer vorbekannten vestibulären Störung, Symptome eines Malignoms unbekannten Ursprungs.

Innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der ersten THC-Tablette (bei hohen Dosen) nahm der systolische Blutdruck um 2,6 mm Hg mehr zu im Vergleich zu Placebo (keine Effekte auf Herzfrequenz und diastolischen Blutdruck). Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten unterschied sich nach Ende der Studie nicht vom Aus-

gangszustand (abhängiger t-Test 0,05, 95% KI: –1,1 bis 1,0). Auch auf die Mobilität ergaben sich keine Effekte des THCs (Tinetti POMA, TUG). Bei den Gleichgewichts- und Gangartmessungen mittels GAITRite™ und SwayStar™ zeigte sich lediglich bei geschlossenen Augen im SwayStar™ eine Zunahme der Körperschwankungen unter THC im Vergleich zu Placebo (Cohen's d für Spitzengeschwindigkeit: 0,59): Hochdosis THC vs. Placebo, Fallwinkel (in Grad; $t = 2{,}97$, $df = 17$, $p = 0{,}01$), Winkelgeschwindigkeit (in Grad/Sekunde; $t = 2{,}50$, $df = 17$, $p = 0{,}02$) (van den Elsen et al. 2015a).

Kritische Würdigung

Bei Betrachtung der Studienergebnisse fällt die relativ kleine Teilnehmerzahl auf, die deren Aussagekraft und Übertragbarkeit auf andere Patienten mindern könnte. Van den Elsen et al. (2015a) sehen dies jedoch nicht als limitierenden Faktor an, da sie der berechneten Stichprobengröße im Rahmen ihrer Berechnungen der statistischen Power entspräche. Sich bei der Analyse ergebende größere Standardabweichungen in den NPI-Scores als anfangs von van den Elsen und Kollegen erwartet, hätten im Falle einer erneuten Berechnung die Power geschmälert.

Als mögliche Limitationen nennen die Autoren allerdings die festen und relativ niedrigen Dosierungen der verwendeten Studienmedikation sowie die kurze Dauer der Intervention. Auch wiesen die in die Studie eingeschlossenen Patienten niedrigere Ausgangswerte im NPI für Agitiertheit/Aggression und in CMAI-Scores aus als bei vergleichbaren Studien. Möglicherweise wurde eine Gruppe von Patienten mit geringerem Schweregrad der Agitation selektiert.

Zusätzlich kritisch zu bewerten ist der während der Studie zulässige Gebrauch von begleitender psychotroper Medikation (z. B. Hypnotika als Bedarfsmedikation). Eine detaillierte Beschreibung der Patientengruppe inklusive möglicher Unterschiede zwischen den Teilnehmern fehlt.

van den Elsen et al. (2015b)

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie weist nach OCEBM Level 2 auf und ist nach SIGN von akzeptabler (+) methodischer Qualität. Untersucht wurde die Wirksamkeit von THC auf neuropsychiatrische Symptome (NPS) wie Agitiertheit und Aggression bei n = 50 Patienten mit diagnostizierter Demenz (van den Elsen et al. 2015b).

- *Patientengruppe:* Menschen mit der Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-, vaskulären oder gemischten Typ mit klinisch relevanten NPS (bei einem minimalen Wert ≥10 im „Neuropsychiatric Inventory", mit Symptomen von Agitiertheit, Aggression oder abnormem motorischem Verhalten mindestens einen Monat vor dem Screening der Teilnehmer).
- *Interventionen:* THC (Tabletten, 3 × 1,5 mg/Tag). Die Dauer der Medikation lag bei 21 Tagen.
- *Kontrollbedingungen:* Die Studie erfolgte Placebo-kontrolliert.
- *Ergebnisvariablen:* Als primäres Wirksamkeitsmaß wurde die Veränderung der neuropsychiatrischen Symptome mittels „Neuropsychiatric Inventory" (NPI) erhoben.

Wirksamkeit

Die 50 randomisierten Patienten erhielten die Studienmedikation (THC: n = 24; Placebo: n = 26), davon beendeten 47 Patienten (97%) die Studie regulär nach 3 Wochen. Eine Nachuntersuchung erfolgte nach 2 Wochen. Der NPI_{total}-Score nahm in beiden Gruppen signifikant ab (nach 14 Tagen: THC: $p = 0{,}002$; Placebo: $p = 0{,}002$) (nach 21 Tagen: THC: $p = 0{,}003$; Placebo: $p = 0{,}001$). Es gab keinen Unterschied zwischen THC und Placebo nach 21 Behandlungstagen:

(delta)NPI_{total}: 3,2, 95% KI: –3,6 bis 10,0.

Verträglichkeit und Sicherheit

Im χ^2-Test ergab sich kein Unterschied bezüglich des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen von THC versus Placebo (THC-UAW: 16 Patienten vs. Placebo-UAW: 14 Patienten, $p = 0{,}36$). Beide zuvor berichteten Drop-outs erfolgten aufgrund von Nebenwirkungen; ein Fall von Pneumonie 2 Tage nach der ersten THC-Gabe sowie ein Fall von andauernder Übelkeit in der Placebo-Gruppe. Eine schwere UAW unter Placebo-Behandlung, die nicht mit der Studienmedikation assoziiert war, führte zum Ausschluss eines Patienten und zur Überweisung in eine spezialisierte stationäre Therapie.

Des Weiteren berichten van den Elsen und Kollegen von keinerlei signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich eines erhobenen Sicherheitsmaßes wie Herzfrequenz, Blutdruck oder Körpergewicht. Auch episodische Gedächtnis-Scores (erhältlich allerdings nur von 18 der 50 ursprünglich randomisierten Patienten) unterschieden sich nicht signifikant, wobei jedoch eine Verschlechterung in beiden Behandlungsgruppen (THC-Gruppe: um 1,2 Punkte, Placebo-Gruppe: um 1,4 Punkte, p = 1,0) beobachtet wurde. (van den Elsen et al. 2015b).

Kritische Würdigung

Die Autoren konkludieren, diese Interventionsstudie erbringe Evidenz der Klasse I, dass orales THC in der untersuchten Dosierung nicht effektiv in der Reduktion von Verhaltensstörungen bei Patienten mit einer Demenz – dabei jedoch gut verträglich – sei. Als Limitation sehen van den Elsen et al. (2015b) zu Beginn Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung, die in einer kleinen Stichprobengröße resultierte. Die von den Autoren errechnete bedingte Teststärke von 5% ließe jedoch darauf schließen, dass auch eine höhere Zahl an Probanden die letztendlichen Rückschlüsse aus dieser Studie nicht beeinflusst hätte.

Auch in dieser Studie wurden unterschiedliche Behandlungsorte integriert (ambulante und stationäre Therapie). Des Weiteren zeigten sich möglicherweise relevante Unterschiede in der Zusammensetzung der Gruppen. Insbesondere der Anteil von Patienten, die neben der Demenz zudem an Schmerzen litten, war in der Placebo-Gruppe deutlich höher (Placebo: 57,7%, THC: 33,3%). Außerdem erhielten 29 Patienten zusätzlich zur Studienmedikation Acetaminophen (n = 13, entsprechend 20,8% der THC-Gruppe und n = 16, entsprechend 57,7% der Placebo-Gruppe). Auch Notfallmedikation bestehend aus einer Kombination von Acetaminophen und Benzodiazepinen kam zum Einsatz; hier konnte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen finden.

Ahmed et al. (2015)

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie von Ahmed et al. (2015) im wiederholten Cross-over-Design weist einen Evidenzgrad von 2 nach OCEBM auf und ist nach SIGN von akzeptabler Qualität (+). Ziel war es unter anderem, die Sicherheit der oralen Gabe von THC zu untersuchen.

- *Patientengruppe:* Menschen mit der Diagnose einer Demenz (n = 10).
- *Interventionen:* THC (Woche 1–6: 2 × 0,75 mg/Tag); Woche 7–12: 2 × 1,5 mg/Tag),4-tägige Auswaschphase.
- *Kontrollbedingungen:* Die Studie erfolgte Placebo-kontrolliert.
- *Ergebnisvariablen:* Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik.

Wirksamkeit

Es wurden keine Ergebnisse zur Effektivität von THC dargestellt.

Verträglichkeit und Sicherheit

Insgesamt wurden 98 adverse Ereignisse in dieser Gruppe von älteren Menschen mit Demenz berichtet. Mehr adverse Ereignisse traten insgesamt häufiger in der Placebo-Gruppe (n = 55) als in der THC-Gruppe (n = 43) auf. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Von allen adversen Ereignissen gab es bei 13% eventuell oder wahrscheinlich einen Zusammenhang zur Gabe von THC oder Placebo. Davon standen 6 AEs (6% von allen AEs) möglicherweise im Zusammenhang mit der Gabe von THC. Jeweils 1 Patient klagte über Schwindel und Müdigkeit (0,75 mg THC), 3 Patienten waren agitiert und 1 Patient ermüdet (1,5 mg THC). Alle Nebenwirkungen waren mild ausgeprägt und klangen rasch wieder ab. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit THC berichtet.

Kritische Würdigung

Diese Interventionsstudie von Ahmed et al. (2015) zeigt an einer kleinen Stichprobe von n = 10 älteren Patienten mit einer Demenz, dass THC sicher und gut verträglich war. Die Autoren betonen, dass die Daten auf Erfahrungen mit einer kurzen Anwendung von THC in dieser Zielgruppe basieren. Weitere Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die längerfristige Sicherheit und Verträglichkeit von THC in dieser Population zu erhalten. Darüber

hinaus fehlen Angaben, ob das psychotische Erleben in den Demenzstudien erhoben und quantifiziert wurde (z. B. durch die BPRS oder PANSS).

Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide

Trigo et al. (2016)

Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie von Trigo et al. (2016) testet die Wirkung von Nabiximols bei Cannabisentzugssymptomen oder Craving. Sie weist nach OCEBM (OCEBM 2011) Level 3 auf und ist nach SIGN (SIGN 2015) von eingeschränkter methodischen Qualität (–). Eingeschlossen wurden n = 16 cannabisabhängige Erwachsene, von denen n = 9 die Studie vollständig abschlossen.

- *Patientengruppe:* Cannabisabhängige Erwachsene, diagnostiziert mit dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV Achse I Störungen, Forschungsversion (SCID-I/P), die keine Behandlung der Abhängigkeit suchten.
- *Interventionen:* Nabiximols-Spray:
  A – Feste Dosis: 4 Hübe pro Stunde bis zu einem Maximum von 40 Hüben pro Tag, d. h. 108 mg THC und 100 mg CBD oder
  B– selbsttitrierte Dosis: bei Bedarf zusätzliche Einnahme von bis zu 4 Hüben pro Stunde bei einem Maximum von 40 Hüben pro Tag.
  Interventionsschema: 8 Wochen mit einem ABACADAE-Design
  A – „Konsumieren wie gewöhnlich“-Bedingungen;
  B–E – Cannabisabstinenzbedingungen.
  Die Reihenfolge der Medikamentengabe während der Abstinenzphasen erfolgte randomisiert und ausgeglichen. Das „Konsumieren wie gewöhnlich”-Intervall diente als Wash-out-Phase.
- *Kontrollbedingungen:* Es erfolgte eine Kontrolle mit Placebo (selbsttitrierte Dosis oder fixe Dosis).
- *Ergebnisvariablen:* Als primäre Outcomes wurden Entzugssymptomatik (definiert als 3 oder mehr Symptome nach Cannabiskonsumstopp, erfasst durch SCID-I/P) und Craving (erfasst durch Marijuana Craving Questionnaire (MCQ]) sowie die Verträglichkeit der Medikation und das Auftreten schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen beobachtet.

Wirksamkeit

Die fixe Dosierung von Nabiximols reduzierte im Placebo-kontrollierten Vergleich signifikant die Entzugssymptome während der Abstinenzphasen von Cannabis. Es erfolgte keine signifikante Reduktion von Craving [MCQ (F (7,56) = 0,829, nicht signifikant)]. Die selbsttitrierte Dosierung war niedriger und zeigte eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zu hohen, fixen Dosierungen. Außerdem gaben die Probanden an, nach der Einnahme von Nabiximols oder Placebo ein signifikant geringeres „High“ im Vergleich zu A-Bedingungen zu verspüren. Die Autoren konkludieren, dass Nabiximols eine effektive Substitutionstherapie bei Cannabisabhängigkeit darstellen könnte, allerdings sei nicht klar, ob es bei Menschen, die eine Behandlung suchen, wirklich den Cannabiskonsum reduziert (Trigo et al. 2016).

Verträglichkeit und Sicherheit

Unter den beobachteten Nebenwirkungen, die in Verbindung mit der Studienmedikation gebracht wurden (wie z. B. Übelkeit, Schlafstörungen oder Diarrhö) waren keinerlei schwerwiegende Ereignisse zu verzeichnen. Auch ließ der Gebrauch von Cannabis oder Medikation während der Studie auf eine gute Compliance mit den Studienbedingungen schließen. Es konnte kein signifikanter kompensatorischer Effekt beim Gebrauch von Tabak, Koffein oder anderen Drogen während der Cannabisabstinenz entdeckt werden.

Kritische Würdigung

Die Proof-of-concept-Studie von Trigo et al. (2016) ist mit einer kleinen Stichprobe und kurzen Dauer der Medikation konzipiert worden. Nabiximols reduzierte im Placebo-kontrollierten Vergleich signifikant die Entzugssymptome während der Abstinenzphasen von Cannabis. Von den Teilnehmern wurde eine niedrige, selbsttitrierte Dosierung bevorzugt, die jedoch eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zu hohen, fixen Dosierungen zeigte.

In der behandelten Stichprobe erfolgte insgesamt keine signifikante Reduktion von Craving.

Nabiximols wurde gegenüber einem Placebo und nicht gegenüber einer aktiven Vergleichsmedikation, wie z. B. Benzodiazepinen, getestet. Die Frage der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Nabiximols gegenüber einem in der klinischen Praxis häufig in der Entgiftung eingesetzten Medikament bleibt somit unbeantwortet. Die Autoren selbst führen einige Limitationen ihrer Studie ins Feld.

Eine eingeschränkte Generalisierbarkeit der Befunde könnte aus den hauptsächlich aus kaukasischen Männern bestehenden Probanden resultieren. Auch eine große Verminderung des Cannabiskonsums unter allen Studienbedingungen könnte zu einer verminderten Fähigkeit geführt haben, spezifisch unter Nabiximols-Bedingungen eine zusätzliche Konsumreduktion zu beobachten. Verschiedene individuelle Dosierungen aufgrund der Möglichkeit der Titration durch die Teilnehmer selbst erschwerte die Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Studienbedingungen. Durch die verhängten Abstinenzbedingungen sei es schwierig gewesen, beispielweise spezifische positive Effekte der Linderung negativer Effekte klar zu unterscheiden.

Des Weiteren seien nach der Wahl von Nabiximols als Medikament keine experimentellen Bedingungen integriert worden, um die Wirksamkeit von THC oder CBD alleine zu untersuchen und mit dem Effekt des Nabiximols zu vergleichen. Schließlich seien alle Daten zu Gebrauch bzw. Effekt von Cannabis/Medikation von den Patienten selbst berichtete Outcomes, die selbstverständlich eine gewisse eingeschränkte Aussagekraft aufweisen.

Aussagen zur Art der Verblindung, Zusammensetzung der Behandlungsgruppen und Datenanalyse nach „intention to treat" fehlen, und die geringe Anzahl an Beendern (9 von 16 Teilnehmern) sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Levin et al. (2016)

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Dronabinol in Kombination mit Lofexidin (einem alpha-2-Rezeptoragoniten) bei der Behandlung von Cannabisabhängigkeit in n = 156 rekrutierten Patienten. Sie weist nach OCEBM (OCEBM 2011) Level 2 auf und ist nach SIGN (SIGN 2015) von akzeptabler Qualität (+).

- *Patientengruppe:* Cannabisabhängige Erwachsene (diagnostiziert mit dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV Achse I Störungen, Forschungsversion (SCID-I/P).
- *Interventionen:* Als aktive Studienmedikation erhielten die Patienten Dronabinol (titriert bis zu einer Dosis von 3 × 20 mg/Tag) sowie Lofexidin (titriert bis zu einer Dosis von 3 × 0,6 mg/Tag) in Kombination mit manualisierter Psychotherapie nach Steinberg et al. (2005). Wurden bereits 10 mg/Tag Dronabinol und 0,2 mg/Tag Lofexidin nicht vertragen, wurde die Medikation gänzlich abgesetzt.
  Die Untersuchung begann mit einer 2-wöchigen Titrationsphase, gefolgt von einer 6-wöchigen Phase, in der die Medikation mit der erreichten Dosis beibehalten wurde. Nach einer 2-wöchigen Absetzungsperiode erfolgte zuletzt noch eine 1-wöchige Placebo-Abschlussphase.
- *Kontrollbedingungen:* Es erfolgte eine Kontrolle mit Placebo
- *Ergebnisvariablen:*
  Als primäres Wirksamkeitsmaß diente eine „mindestens 21 aufeinanderfolgende Tage andauernde Abstinenz". Weitere Outcomes waren die „dichotome Abstinenz während der letzten beiden Wochen unter aufrechterhaltener Medikation", „kontinuierliche Spitzenwerte der Entzugscores", „kontinuierliche longitudinale wöchentliche Entzugswerte", der „kontinuierliche longitudinale wöchentliche Anteil der Konsumtage", der „dichotome kontinuierliche longitudinale wöchentliche Cannabiskonsum" und die „Zeit bis zum Drop-out aus der Behandlung".
  Des Weiteren wurden zu jedem Studientermin eine Urinprobe abgegeben und Vitalzeichen untersucht.
  Cannabiskonsum, -craving und -entzug

wurden mittels „Timeline Follow-Back Self-Reports" (TLFB), „Marijuana Craving Questionnaire" (MCQ) und einer „Withdrawal Checklist" erhoben.

Wirksamkeit

Von den ursprünglich 156 eingeschlossenen cannabisabhängigen Probanden wurden nach einer 1-wöchigen Eingangsphase n = 122 randomisiert und 1:1 auf die Behandlungsgruppen verteilt. Bei dem primären Outcome-Maß der konsekutiven Abstinenz konnte kein signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden (Anteil der Probanden, die an mindestens 21 Tagen in Folge abstinent waren: 17/61, entsprechend 27,8% der Lofexidin-Dronabinol-Gruppe; 18/61, entsprechend 29,51% der Placebo-Gruppe). Es zeigte sich, dass die Odds, eine konsekutive Abstinenz zu erreichen, signifikant abnahmen, je höher der Ausgangscannabiskonsum lag ($\chi^2 = 10{,}12$; p = 0,002). Auch bezüglich weiterer beobachteter Outcomes ergab sich kein signifikanter Effekt der Behandlung bzw. keine signifikanten Unterschiede zwischen der Lofexidin-Dronabinol- und Placebo-Gruppe.

Verträglichkeit und Sicherheit

Bei jedem Studienbesuch wurden Nebenwirkungen erhoben. Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten Mundtrockenheit, Rausch und Hypotension (p <0,001, bzw. p = 0,004 und p = 0,008) häufiger unter Lofexidin-Dronabinol-Behandlung auf als unter Placebo. 2 schwerwiegende Nebenwirkungen konnten während der letzten Studienwoche (Placebo-Ausgangsphase) beobachtet werden, wurden jedoch nicht mit der Behandlung in Verbindung gebracht: Vorstellung in der Notaufnahme aufgrund schwerer abdomineller Schmerzen (Lofexidin-Dronabinol-Gruppe) und Aufnahme in ein Entgiftungsprogramm (Placebo-Gruppe).

Kritische Würdigung

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Kombination von Dronabinol und Lofexidin sich nicht als vielversprechend in der Behandlung von Cannabisabhängigkeit zeigen konnte und sich insbesondere in der Förderung der Abstinenz als nicht wirksam erwies (Levin et al. 2016).

Die nach SIGN-Kriterien methodisch akzeptable Studie (+) hatte eine angemessene Stichprobengröße. Die Autoren erkennen die limitierende Konsequenz der hohen Drop-out-Rate (ca. 48% in der Lofexidin-Dronabinol-Gruppe und ca. 43% in der Placebo-Gruppe) an. Sie fügen zudem kritisch an, dass generell nur eine geringe Zahl von Patienten Abstinenz erreichte, wodurch ein Effekt auf die Rückfallprävention – wie ursprünglich geplant – nicht untersucht werden konnte. Als weitere Limitationen wird zum einen die Tatsache angeführt, dass sich die primären Outcome-Maße ausschließlich aus von den Patienten selbst berichteten Daten zusammensetzen; zum anderen wurden Lofexidin und Dronabinol nicht als einzelne Medikation untersucht, und eine vorhandene bzw. fehlende Wirkung könne somit keinem der beiden Medikamente spezifisch zugeordnet werden.

Trotz des hohen Grades an Subjektivität der Outcomes bewerten Levin et al. (2016) allerdings die Reliabilität der verwendeten Wirksamkeitsmaße als gut, da sich diese bereits in vorhergehenden Studien als verlässlich erwiesen.

Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide/Opiate

Bisaga et al. (2015)

Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie testete die Effekte von Dronabinol während der Entgiftung und dem Beginn einer Behandlung mit Naltrexon. Die Studie weist einen Evidenzgrad von 2 auf (OCEBM 2011) und ist von akzeptabler methodischer Qualität (+) (SIGN 2015)

- *Patientengruppe:* Menschen mit der Diagnose einer Opiatabhängigkeit
- *Interventionen:* Tag 1: Stationäre Aufnahme zur 8-tägigen Entgiftung; Tag 2: Stabilisierung der Patienten mit Buprenorphin (2 × 4 mg/Tag) und Ansetzen der Studienmedikation (Dronabinol oder Placebo, titriert bis auf 30 mg/Tag bis zu Tag 4); Tag 3 und 4: Opioid-Wash-out, dann täglich gesteigerte Dosen von Naltrexon (Tag 5: 3,125 mg; Tag 6: 6,25 mg; Tag 7: 25 mg); Tag 8: Vivitrol 380 mg (i.m.) sowie Injektion von XR-Naltrexon mit verzögerter Wirkstofffreisetzung; Tag 9:

Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung, 8-wöchige ambulante Behandlung (Einnahme von Dronabinol/Placebo über 5 weitere Wochen, in Woche 4: erneute Injektion von XR-Naltrexon). Zusätzlich zur Studienmedikation waren zu gewissen Zeitpunkten der Studie feste Dosen von adjuvanten Medikamenten in der Entzugsbehandlung zulässig (u. a. Clonidin, Clonazepam und Zolpidem) sowie psychotherapeutische Interventionen.
- *Kontrollbedingungen:* Es erfolgte eine Kontrolle mit Placebo.
- *Ergebnisvariablen:* Primäres Outcome war die „Schwere des Opiatentzugs" (Subjective Opiate Withdrawal Scale, SOWS), sekundäres Outcome war fortgesetzte Behandlung am Ende der stationären sowie der ambulanten Studienphase.

Wirksamkeit

Die Schwere des Opiatentzuges war initial während der 8-tägigen Entgiftungsphase in der Dronabinol-Phase signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (p = 0,006). Die Interaktion „Behandlung × Zeit" erwies sich als nicht signifikant. Nicht signifikant unterschied sich der Patientenanteil, der erfolgreich auf XR-Naltrexon eingestellt wurde (Dronabinol: 66%, Placebo: 55%), die Schwere der Entzugssymptome in der ambulanten Behandlungsphase und der Patientenanteil, der die Therapie regulär beendete (Dronabinol: 35%, Placebo: 35%).

Verträglichkeit und Sicherheit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 91% der Placebo-Gruppe und 96% der Dronabinol-Gruppe berichtet. Am häufigsten wurden Schlaflosigkeit (Placebo: 64%, Dronabinol: 63%), Übelkeit/Erbrechen (Placebo: 18%, Dronabinol: 18%) und Diarrhö (Placebo: 18%, Dronabinol: 26%) berichtet. Andere regelmäßig beobachtete Nebenwirkungen waren Stimmungsveränderungen (Placebo: 36%, Dronabinol: 18%) und Müdigkeit/Schläfrigkeit (Placebo: 9%, Dronabinol: 26%). Bei 3 Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die aber höchstwahrscheinlich nicht durch die Studienmedikation bewirkt wurden (ein Hautausschlag/Dehydrierung und eine Niereninfektion/dislozierte Schulter).

Die meisten Nebenwirkungen entsprachen typischen Symptomen eines Naltrexon-assoziierten verzögerten Entzugs, traten vorwiegend während der ersten 3 Wochen auf und verblieben nicht. Am Ende der Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung und oral gemessener Körpertemperatur.

Kritische Würdigung

Bisaga et al. (2015) diskutieren die Wirksamkeit von Dronabinol bei der Reduktion von Entzugssymptomen. Beobachtet worden sei ein kurzfristiger Effekt von Dronabinol in der Verminderung der Schwere des Opiatentzugs innerhalb der ersten Studientage. Eine Reduktion der Entzugssymptome während der ambulanten Behandlungsphase sowie die Rate der Patienten, die erfolgreich auf XR-Naltrexon eingestellt werden bzw. die unter XR-Naltrexon verbleiben konnten, wurden durch Dronabinol signifikant verbessert. Auch unterstützen die Ergebnisse nicht die Wirksamkeit von Dronabinol auf das generelle Verbleiben in Behandlung.

Verschiedene Faktoren könnten laut Bisaga et al. (2015) die Effekte beeinflusst haben, z. B. zusätzlich verschriebene Medikamente, unkontrollierter Marihuanabeikonsum mancher Probanden während der ambulanten Studienphase, kurze Dauer der Entzugsphasen und eine geringe Teilnehmerzahl aufgrund von strengen Ein- und Ausschlusskriterien sowie hohe Drop-out-Raten. Methodisch kritisch ist die ungleiche Randomisierung zu sehen. Insgesamt 40 Patienten wurden in der Dronabinol-Gruppe (D) und 20 in der Placebo-Gruppe (P) untersucht.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation gilt es anzumerken, dass Bisaga et al. (2015) während der schrittweisen Dosissteigerung von Dronabinol auch zeitweilig adjuvante Medikamente wie Clonazepam und Clonidin ansetzten, um möglichen auftretenden Blutdruckkrisen, Tachykardien oder starken Gefühlen von Angst oder Panik vorzubeugen. Diese klinisch durchaus sinnvolle Maßnahme während einer Entzugs-

behandlung könnte allerdings Arzneimitteleffekte der Studienmedikation auf eben diese Parameter maskiert haben.

Jicha et al. (2015)

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie weist nach OCEBM (2011) Level 2 auf und ist nach SIGN (2015) von akzeptabler Qualität (+).

Ziel der Studie war es, die Sicherheit einer Behandlung mit Dronabinol während eines Entzugs zu untersuchen. Insgesamt n = 12 erwachsene Patienten mit einer Abhängigkeit von kurzwirksamen Opioiden und gutem körperlichem Allgemeinzustand wurden stationär aufgenommen und in die 5-wöchige Behandlung eingeschlossen.

- *Patientengruppe:* Erwachsene mit einer körperlichen Abhängigkeit von kurzwirksamen Opioiden.
- *Interventionen:* Die Probanden wurden mittels oralem Oxycodon stabilisiert (4 × 30 mg/Tag). Die doppelblinde Placebo-Substitution fand für 21 Stunden vor jeder der 7 experimentellen Sitzungen statt, um Opioidentzugssymptome hervorzubringen. Eine einzelne orale Testdosis wurde während jeder Sitzung verabreicht (Placebo; Oxycodon 30 und 60 mg; Dronabinol 5, 10, 20 und 30 mg).
- *Kontrollbedingungen:* Es erfolgte eine Kontrolle mit Placebo.
- *Ergebnisvariablen:* Herzfrequenz, Blutdruck, Pupillendurchmesser und respiratorische Parameter (Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, endtidales CO_2).

Wirksamkeit

Aussagen zur Wirksamkeit in der Entzugsbehandlung wurden in dieser Studie nicht getroffen.

Verträglichkeit und Sicherheit

Es zeigten sich signifikante Effekte von Dosis und Zeit für Pupillendurchmesser, Herzfrequenz, systolischen (SBD) und diastolischen Blutdruck (DBD). Signifikante Dosis × Zeit-Interaktionen ergaben sich nur für Herzfrequenz und Pupillendurchmesser. Unter einer Medikation mit Dronabinol von 20 mg und 30 mg nahm die HF im Vergleich zu Placebo für ca. 2 Stunden signifikant zu. Bezüglich SBD, DBD und Pupillendurchmesser konnte in allen Dosierungen kein signifikanter Unterschied zu Placebo gemessen werden. Des Weiteren zeigten sich ein signifikanter Dosiseffekt und eine Dosis × Zeit-Interaktion bei der Sauerstoffsättigung. Es konnte ein signifikanter Effekt von Dronabinol 30 mg auf die endtidalen CO_2-Werte (Dronabinol: 37,9 ± 0,2; Placebo: 35,9 ± 0,2) gemessen werden. Hinsichtlich aller weiteren respiratorischen Wirksamkeitsmaße ergab sich kein signifikanter Effekt von Dronabinol.

Bei den Analysen der gemessenen Maxima und Minima erwiesen sich die Spitzenwerte der HF unter Dronabinol 20 bzw. 30 mg um ca. 20 bzw. 30 Herzschläge pro Minute höher als Placebo ($p < 0{,}0001$). Es ergaben sich somit Sicherheitsbedenken bei Dronabinol-Dosen von 20, 30 und 40 mg, wohingegen 5 und 10 mg gut vertragen wurden. Die Autoren mahnen zur Vorsicht und empfehlen ein engmaschiges Monitoring der HF bei Gabe von Dronabinol in hoher Dosierung. Zudem sollten ihrer Meinung nach für die Konzeption zukünftiger Studien oder in der klinischen Anwendung alternative Dosierungsstrategien überlegt werden (Jicha et al. 2015).

Kritische Würdigung

Jicha et al. (2015) zeigten, dass hochdosiertes Dronabinol in der vorliegenden kleinen Stichprobe wenig verträglich war und zu Sicherheitsbedenken führte. Die Studie basierte auf einer Gruppe von Opiatabhängigen mit guter allgemeiner Gesundheit, ohne weitere psychiatrische Diagnosen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit.

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation opioidabhängiger Patienten ist hiermit limitiert. Die Charakteristika der Behandlungsgruppen sind unzureichend beschrieben, und es werden nur spärliche Angaben zum Ablauf der Randomisierung und Allokation gemacht. Angaben zur Power-Kalkulation fehlen in der Publikation vollständig.

Schizophrenien und schizophrenieforme Psychosen

Whiting et al. (2015)

Die Gruppe um Whiting führte 1 systematisches Review mit Metaanalyse mit einem Evidenzgrad von 1 (OCEBM 2011) durch. Dies hat nach ROBIS (Whiting et al. 2016) ein niedriges Risiko für einen Bias.

Die Autoren sichteten die wissenschaftliche Literatur, die bis einschließlich April 2015 publiziert wurde. Es wurden 2 randomisiert-kontrollierte Studien (n = 9 Berichte, n = 71 Patienten) gefunden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die therapeutisch-explorative (Phase II), doppelblinde, monozentrische, randomisiert-kontrollierte klinische Studie von Leweke et al. (2012) und die unpublizierte randomisiert-kontrollierte Studie von Rohleder et al. (2012). Die methodische Qualität der Studien wurde von Whiting et al. (2015) als „niedrig“ eingestuft, das Risiko für einen Bias als „hoch“. Aufgrund der geringen Zahl an publizierten Studien konnten keine metaanalytischen Berechnungen durchgeführt werden.

- *Patientengruppe:* Menschen mit der Diagnose einer akuten paranoiden Schizophrenie (DSM-IV 295.30) oder schizophrenieformen Psychose DSM-IV 295.40) gemäß DSM-IV-Kriterien (n = 2 Studien). Es wurden ausschließlich akut psychotische Patienten mit einem Wert von ≥ 36 auf der Brief Psychiatric Rating Scala (BPRS) zur Studienteilnahme zugelassen. Die Stichprobengröße lag bei Leweke et al. (2012) bei n = 42 erwachsenen Männern und Frauen in stationärer Behandlung. Bei Rohleder et al. (2012) waren dies n = 22. Ausgeschlossen wurden Patienten mit positivem Drogenscreening, anderen psychiatrischen Diagnosen und antipsychotischer Depotmedikation 3 Monate vor der Behandlung und Behandlungsresistenz trotz Gabe von mindestens 2 Antipsychotika oder Behandlung mit Clozapin.
- *Interventionen:* In der Studie von Leweke et al. (2012) wurde CBD in einer Dosis von maximal 800 mg/Tag gegeben. Die Startdosis betrug 1 × 200 mg/Tag. Es erfolgte eine kontinuierliche Steigerung auf 4 × 200 mg/Tag. Die Dauer der Medikation lag bei 4 Wochen. Zusätzlich war die Gabe von Lorazepam (bis zu 7,5 mg/Tag) erlaubt. In der unpublizierten Studie von Rohleder et al. (2012) wurde 600 mg Cannabidiol (CBD) pro Tag verabreicht. Die Dauer der Medikation betrug 2 Wochen.
- *Kontrollbedingungen:* In der Studie von Leweke et al. (2012) erfolgte eine aktive Kontrolle mit dem atypischen Antipsychotikum Amisulprid (maximal 800 mg/Tag), in der unpublizierten Studie von Rohleder (2012) wurde ein Placebo verabreicht.
- *Ergebnisvariablen:* Die „Brief Psychiatric Rating“-Scala“ (BPRS) und die „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) wurden zur Erfassung der psychotischen Symptomatik eingesetzt. Als primäres Wirksamkeitsmaß dienten die Differenzen zwischen den PANSS-/BPRS-Ausgangswerten und dem PANSS/BPRS an Tag 28. „Therapieresponse“ wird bei Leweke et al. (2012) als „Verbesserung um ≥ 20%“ im PANSS-Gesamtwert definiert. Um die Nebenwirkungen zu erfassen, wurde u. a. die „Extrapyramidale Symptomskala (EPS)“ eingesetzt, Prolaktin-Werte im Serum und das Gewicht bestimmt.

Wirksamkeit

Die Patienten in der von Leweke et al. (2012) publizierten randomisiert-kontrollierten Studie zeigten signifikante klinische Verbesserungen. Der PANSS-Gesamtwert und die Werte in allen Subkategorien reduzierten sich zwischen Behandlungsbeginn und -ende (p >0,001). Eine Verbesserung um ≥ 20% im PANSS-Gesamtwert zeigte sich bei 15 von 20 Patienten in der Cannabidiol-Gruppe und bei 14 von 19 Patienten in der Amisulprid-Gruppe. Zwischen den Gruppen wurden in allen Outcome-Variablen keine Unterschiede gefunden. Die Veränderung der BPRS-Gesamtwerte (Baseline vs. Tag 28) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen: mittlere Differenz des „BPRS-Gesamtwert“ Cannabidiol vs. Amisuprid: 1,0 (95% KI: –12,6 bis 14,6; p = 0,884).

Auch bei den PANSS-Gesamtwerten gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede: Differenz des „PANSS-Gesamtwert“ Cannabidiol vs.

Amisuprid: –0,1 (95% KI: –9,2 bis 8,9; p = 0,977). In den Subdomänen des PANSS oder im Anteil der Responder (≥ 20% Verbesserung im PANSS-Gesamtwert) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die bislang unpublizierte Cross-over Studie von Rohleder et al. (2012) zeigte keine Unterschiede im Effekt auf die Stimmung zwischen Cannabidiol (maximale Dosis: 600 mg/Tag) und Placebo (mittlere Differenz PANSS-Score: 1; 95 95% KI: –12,60 bis 14,60).

Verträglichkeit und Sicherheit

Whiting und Kollegen (2015) berichten keine Datenanalysen zur Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabidiol bei Menschen mit Psychosen. Informationen zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden jedoch in der Originalarbeit von Leweke und Kollegen dargestellt. In beiden Behandlungsgruppen traten Nebenwirkungen auf. Im Vergleich zu Amisulprid zeigten die Patienten in der Cannabidiol-Gruppe signifikant weniger extrapyramidale Symptome (p = 0,010), eine geringere Gewichtszunahme (p = 0,010) und einen geringeren Anstieg in den Prolaktinwerten. In der Cannabidiol-Gruppe beendeten 2 Patienten die Behandlung vorzeitig (psychogener Krampfanfall: n = 1; suizidale Gedanken: n = 1).

Kritische Würdigung

Aufgrund der derzeit noch sehr schwachen Studienlage konnte das systematische Review von Whiting et al. (2015) nur 2 randomisierte, kontrollierte Studien einschließen. Da die Studie von Rohleder und Kollegen bis dato noch nicht publiziert ist, liegen ausführliche statistische Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit nur aus der von Leweke veröffentlichten Studie vor.

In einer Patientengruppe mit der Diagnose einer Schizophrenie oder schizophrenieformen Psychose zeigte sich die Behandlung mit Cannabidiol (CBD), das zusätzlich zu dem Benzodiazepin Lorazepam verabreicht wurde, als ebenso wirksam wie das atypische Antipsychotikum Amisulprid. Es zeigte sich ein überlegenes Nebenwirkungsprofil der CBD-Behandlung gegenüber der Behandlung mit dem gängigen Antipsychotikum Amisulprid im Sinne von signifikant geringeren Veränderungen in extrapyramidalen motorischen Symptomen, Gewichtszunahme und Prolaktinspiegeln.

Methodisch anzumerken ist, dass nur 60% der ursprünglich geplanten Stichprobengröße rekrutiert werden konnten. Von den 42 eingeschlossenen Patienten mit einer akuten Schizophrenie wurden nur 33 nach Protokoll behandelt. Dennoch wurden alle 42 Teilnehmer in die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit eingeschlossen. Patienten mit fehlenden Verlaufsdaten (n = 3) wurden aus den statistischen Analysen zur Wirksamkeit der Medikation ausgeschlossen. Diese Vorgehensweise weicht von den Anforderungen an eine „Intention-to-Treat (ITT)-Analyse“ ab. Es liegen keine Daten aus Nachuntersuchungen vor.

Leweke et al. (2016)

Das systematische Review von Leweke et al. (2016) „Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis“ weist nach OCEBM Level 2 auf und hat nach ROBIS ein hohes Risiko für einen Bias.

Die Arbeit schließt insgesamt 7 Studien (Recherchezeitraum bis 31. März 2015): 4 RCTs (Meltzer et al. 2004; Boggs et al. 2012; Sanofi 2009; Bisogno et al. 2001), einen Einzelfallbericht (Zuardi et al. 1995) und 2 Fallserien (Schwarcz et al. 2009; Zuardi et al. 2006) ein. Die Studien umfassen eine Gesamtzahl von n = 775 Personen, die aktiv mit Cannabinoiden behandelt wurden. Deren Anzahl in den einzelnen Studien reicht von 1 bis zu 655 Personen. Die Autorengruppe legt den Schwerpunkt auf eine Deskription der modulatorischen Möglichkeiten des Endocannabinoidsystems bei Menschen mit einer Psychose. Es wird keine methodische Bewertung der Einzelstudien vorgenommen.

- *Patientengruppe:* Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie oder einer psychotischen Störung (n = 7 Studien). In 3 Studien wurden mit Menschen mit einer therapieresistenten Schizophrenie eingeschlossen.
- *Interventionen:* CB1-Rezeptor-Antagonisten/ inverse Agonisten: Rimonabant (bis zu 20 mg/ Tag) (n = 2 Studien; n = 72 bzw. 17 Teilnehmer) (Meltzer et al. 2004; Boggs et al. 2012), Drinabant (AVE1625) (n = 1 Studie; n = 655 Teilnehmer) (Sanofi 2009); CB1-Rezeptoragonit: Dronabinol (bis zu 20 mg/Tag)

(n = 1 Studie; n = 6 Teilnehmer) (Schwarcz et al. 2009); Cannabinoid-Modulatoren: CBD (600–800 mg/Tag) (n = 1 Studie; n = 21 Teilnehmer) (Bisogno et al. 2001), CBD (1500 mg/Tag) (n = 1 Studie; n = 1 Teilnehmer) (Zuardi et al. 1995), Cannabidiol (1280 mg/ Tag) (n = 1 Studie; n = 3 Teilnehmer) (Zuardi et al. 2006).
Die Dauer der Medikation lag maximal bei 24 Wochen.
- *Kontrollbedingungen:* In 3 doppelblinden Studien wurde mit Placebo verglichen, in einer mit Amisulprid.
- *Ergebnisvariablen:* Die psychotische Symptomatik wurde meist mittels „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS) oder „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) erfasst. Weitere Ergebnisse fokussierten die kognitive Beeinträchtigung (RBANS/MATRICS) oder den allgemeinen klinischen Eindruck.

Wirksamkeit

- *CB1-Rezeptor-Antagonisten/inverse Agonisten:* In allen 3 Studien konnten im doppelblinden, Placebo-kontrollierten Vergleich keine signifikanten, positiven Effekte der CB1-Rezeptor-Antagonisten/inversen Agonisten (Rimonabant, Drinabant) bezüglich der primären Ergebnisvariablen „psychotische Symptomatik“ oder „kognitive Symptomatik“ gefunden werden. In der Studie mit 17 Teilnehmern in der aktiven Bedingung von Boggs et al. (2012) zeigte sich eine deutliche Verbesserung der kognitiven Einschränkung in der Placebo-Gruppe, nicht jedoch in der Medikationsgruppe mit Rimonabant. Geringe Verbesserungen wurden in sekundären Maßen, wie einer Verbesserung des Gesamtwerts auf der BPRS, der Ängstlichkeit und Depressivität oder Feindseligkeit, gefunden. Die Studie zum selektiven Typ-1-Cannabinoidrezeptor-Antagonisten Drinabant von Sanofi (2009) wurde nach einer „präspezifizierten Interimsanalyse und Empfehlung des Datenmonitoring-Komitees wegen unzureichender Wirksamkeit“ frühzeitig beendet.
- *Typ-1-Cannabinoidrezeptoragoniten:* In der Open-label-Fallserie zur Medikation mit Dronabinol (bis zu 20 mg/Tag) verbesserten sich bei 3 der behandelten 6 Patienten (Schwarcz et al. 2009) psychotische Symptome.
- *Cannabinoidmodulatoren:* Die von Leweke et al. (2012) durchgeführte doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte die Wirkung von 600–800 mg Cannabidiol (CBD) pro Tag bei Patienten mit akuter Schizophrenie (verglichen mit 600–800 mg/Tag Amisulprid als aktive Kontrolle). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cannabidiol wurden bereits oben dargestellt (Whiting et al. 2015). In der Fallserie von Zuardi et al. (1995) mit 3 therapieresistenten schizophrenen Patienten (Cannabidiol: 1500 mg/Tag) zeigte ein Patient eine leichte Verbesserung in den psychotischen Symptomen. Im Fallbericht von Zuardi et al. (2006) (Cannabidiol: 1280 mg/ Tag) (n = 1) zeigte der behandelte therapieresistente Patient eine Besserung der psychotischen Symptome.

Verträglichkeit und Sicherheit

Im systematischen Review wurden keine Daten zu unerwünschten oder riskanten Arzneimittelwirkungen dargestellt. Die Autoren berichteten im Zusammenhang mit Rimonabant und Drinabant (AVE1625), dass die Studie von Boggs et al. (2012) frühzeitig beendet wurde, als das Medikament wegen schwerwiegender psychiatrischer Nebenwirkungen weltweit vom Markt genommen wurde.

Kritische Würdigung

Leweke et al. (2016) verwenden für ihre Recherche nur eine Datenbank. Sie führen keine Bewertung der methodischen Qualität (Risk of Bias/Evidenzgrade) der inkludierten Studien durch und liefern wenig Information über den Prozess der Studienselektion. Positiv anzumerken ist, dass die Autoren im Vergleich zu Whiting et al. (2015) weitere Studien fanden. Diese untersuchten nicht nur die Wirksamkeit des Cannabinoidmodulators Cannabidiol (CBD), sondern auch die Effekte von Cannabinoidrezeptor-Antagonisten und -Agonisten auf die Psychopathologie und Kognition von Menschen mit einer Psychose. Leweke et al. (2016) bewerten die Studien zu den Cannabinoidrezeptor-Antagonisten und inversen Agonisten zur Ver-

besserung der Psychopathologie und Kognition bei Schizophrenie als „nicht signifikant wirksam".

Die wenigen, bisher veröffentlichten Studien zu Dronabinol und insbesondere Cannabidiol zeigten bei therapieresistenten schizophrenen Patienten positive antipsychotische Effekte. Sie basieren jedoch auf kleinen Fallzahlen und sind methodisch teilweise schwach. Das in einer Studie von Leweke et al. (2012) publizierte positive Nebenwirkungsprofil von Cannabidiol wird zwar erwähnt, es werden aber keine weiterführenden Informationen zu Nebenwirkungen und Risiken von Cannabinoiden aus den anderen, in der Übersichtsarbeit ausgewerteten Studien dargestellt. Als Limitationen der vorhandenen Daten sehen Leweke et al. (2016) die maximale Behandlungsdauer von 6 Wochen und das dadurch bedingte Fehlen von längerfristigen Informationen zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Cannabidiols bei schizophrenen Patienten.

Aufgrund der genannten Limitationen und einer bisher ungenügenden Stichprobengröße werden große klinische Langzeitstudien in verschiedenen Phasen der Behandlung gefordert (Leweke et al. 2016).

Affektive Störungen

Im Rahmen der globalen Recherche wurde das systematische Review der Arbeitsgruppe Penny Whiting (Whiting et al. 2015) identifiziert, das zwar keine randomisiert, kontrollierten Arbeiten zum Einsatz von Cannabinoiden bei der Indikation „Depressionen oder andere affektive Störungen" fand; es wurden jedoch 5 Studien identifiziert, die „depressive Symptome" als sekundäre Ergebnismaße miterfassten:

- chronischer Schmerz: 4 RCTs (Frank et al. 2008; Narang et al. 2008; Portenoy et al. 2012; Rog et al. 2005) (► Abschn. 4.1);
- Spastizität bei multipler Sklerose: 1 RCT (Wade et al. 2004) (► Abschn. 4.2).

2 Studien wurde ein „unklares Risiko für einen Bias" vergeben, 3 Studien ein „hohes Risiko für einen Bias".

Im Rahmen unserer systematischen Recherchen konnten keine neuen Übersichtsarbeiten oder RCTs zum Einsatz von Cannabinoiden in der Behandlung von Menschen mit affektiven Störungen (d. h. depressiven, manischen oder bipolaren Störungen) gefunden werden. Im Folgenden sollen die sekundären Ergebnisse der von Whiting gefundenen Studien kurz dargestellt werden

- *Patientengruppe:* Patienten mit chronischen Schmerzen, Spastizität bei MS.
- *Interventionen:* Die Teilnehmer erhielten Dronabinol (2 Dosen) (n = 1 Studie), Nabiximols (n = 3 Studien) oder Nabilon (n = 1 Studie).
- *Kontrollbedingungen:* Die Studien erfolgten Placebo-kontrolliert.
- *Ergebnisvariablen:* Depressivität als sekundäres Outcome, gemessen mit „Hospital Anxiety and Depression Scale", „Montgomery-Asberg Depression Scale" oder „Beck Depressions-Inventar".

Wirksamkeit

Die Studien fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden (Dronabinol und Nabiximols) und Placebo bei den Maßen, die Depressivität erfassten. Die metaanalytische Auswertung der 3 Studien mit Nabiximols war statistisch nicht signifikant.

Verträglichkeit und Sicherheit

Eine Studie mit Parallelgruppen-Design, die Nabiximols in verschiedenen Dosen mit Placebo verglich, berichtete einen negativen Effekt für Nabiximols in der höchsten Dosis (11–14 Sprays pro Tag) im Vergleich zu Placebo (MD, 2,50 [95% KI: 0,38–4,62]) und keine Unterschiede zwischen Placebo und den 2 niedrigeren Dosierungen.

Kritische Würdigung

Die ausgewerteten Studien zeigten keine positiven Effekte auf Depressivität bei Menschen mit chronischen Schmerzen oder multipler Sklerose. Die Forschergruppe um Whiting bewertete den Grad der Evidenz für die 3 vorliegenden Studien mit Nabiximols als sehr niedrig, was bedeutet, dass die Aussagekraft der Daten sehr gering ist. Auch haben sie keine Aussagekraft, was die Gruppe von Menschen mit einer primären depressiven Erkrankung betrifft.

Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen

Whiting et al. (2015)

Das systematische Review (Evidenzgrad 1, niedriges Risiko für einen Bias) (OCEBM 2011; Whiting et al. 2016) identifizierte im Bereich der Angststörungen eine randomisiert, kontrollierte Studie (Bergamaschi et al. 2011). Die Studie vergleicht die Auswirkungen eines „Simulated Public Speaking Test" (SPST) auf eine gesunde Kontrollgruppe (HC, n = 12) und Patienten mit generalisierter sozialer Phobie („social anxiety disorder", SAD; n = 24), die noch nie zuvor behandelt wurden und die hier entweder eine Einzeldosis von 600 mg Cannabidiol (SAD-CBC; n = 12) oder Placebo (SAD-PLAC; n = 12) erhielten.

Whiting und Kollegen schätzen das Risiko für einen Bias in dieser Studie als „hoch" ein. In unserem methodischen Rating erhielt die Studie einen Evidenzgrad von 2 (OCEBM 2011) und ist nach SIGN von akzeptabler Qualität (+) (SIGN 2015).

- *Patientengruppe:* Menschen mit einer unbehandelten sozialen Phobie.
- *Interventionen:* Die Teilnehmer erhielten 1,5 Stunden vor dem „Simulated Public Speaking Test", d. h. einer Präsentation vor Publikum bzw. einer laufenden Videokamera durch die Studienteilnehmer einmalig Cannabidiol (600 mg). Die gesunden Probanden erhielten keinerlei Medikation.
- *Kontrollbedingungen:* Die Studie erfolgte Placebo-kontrolliert.
- *Ergebnisvariablen:* Subjektive Bewertungen auf der Visual Analogue Mood Scale (VAMS) (primäres Ergebnismaß), der Negative Self-Evaluation Subscale of the Self-Statements during Public Speaking Scale (SSPS-N) und der Bodily Symptoms Scale (BSS) sowie physiologische Messungen (Blutdruck, Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit) wurden zu 6 verschiedenen Zeitpunkten während des Tests vorgenommen (Baseline; Prä-Stress – 80 min nach Medikamenteneinnahme; direkt vor dem Vortrag; in der Mitte des Vortrags; Post-Stress 1–15 min nach dem Vortrag; Post-Stress 2–35 min nach dem Vortrag)

Wirksamkeit

In der Eingangsmessung gab es zwischen den 3 Gruppen keine Unterschiede in den Variablen „Angst", „Sedierung", „kognitive Beeinträchtigung" und „Unwohlsein".

Im direkt den Faktor „Angst" untersuchenden VAMS-Score resultierte die Behandlung mit CBD in einer signifikanten Verminderung der Angst der SAD-Patienten, die letztlich eine nahezu gleiche Reaktion zeigten wie die gesunden Probanden (SAD-CBD unterschied sich signifikant von SAD-PLAC [p = 0,012] und HC [p = 0,007] während der Vortragsphase). Zwischen Patienten unter CBD und gesunden Teilnehmern wurden während der Vortragsphase keinerlei signifikante Unterschiede in SSPS-N-Scores oder in den VAMS-Scores für „kognitive Beeinträchtigung" (p>0,05; SAD-PLAC versus SAD-CBD [p = 0,009] und HC (p = 0,001]), „Unbehagen" (p>0,05; SAD-PLAC versus SAD-CBD [p = 0,029] und HC [p = 0,001]) und „Sedierung" (p>0,05; SAD-PLAC versus HC [p = 0,005]) beobachtet.

Bei den physiologischen Messungen unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant voneinander. Allerdings zeigte sich bei den von den Probanden selbst berichteten somatischen Symptomen (BSS-Score) ein signifikanter Anstieg der Betonung körperlicher Symptome in SAD-Patienten unter Placebo, wie er bei Angsterkrankungen durchaus typisch ist. SAD-PLAC unterschied sich signifikant von HC während des Vortrags (p = 0,05). SAD-CBD unterschied sich mit einem intermediären Score nicht von SAD-PLAC und HC.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die schnelle Wirksamkeit von CBD bei generalisierter sozialer Phobie vielversprechend sei, es aber noch mehrerer doppelblinder, randomisierter, Placebo-kontrollierter klinischer Studie mit größeren Stichproben sowie chronischer Anwendung von CBD bedarf, um diese Effekte zu bestätigen.

Verträglichkeit und Sicherheit

Nach Gabe der Einmaldosis von 600 mg Cannabidiol wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet. Blutdruck und Hautleitfähigkeit erhöhten sich während der Tests ohne Unterschied zwischen den Gruppen. Auch hinsichtlich

der Änderungen der Herzfrequenz im Verlauf des SPST fand sich kein Unterschied zwischen der CBD-Gruppe und den anderen beiden Studiengruppen.

Kritische Würdigung

Diese Arbeit ist die bis dato einzige publizierte randomisiert-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von Cannabidiol bei unbehandelten Menschen mit einer sozialen Phobie untersucht. Die Stichprobengröße von insgesamt 12 Personen pro Gruppe ist klein, und die Effekte in dieser experimentellen Studie wurden nur kurzfristig gemessen. Es fehlen Informationen über eine wiederholte Gaben bzw. einen längerfristigen Gebrauch von CBD, die im Rahmen von Follow-up-Erhebungen erfasst werden. Erläuterungen zu den Methoden der Randomisierung, zur verdeckten Zuordnung und Verblindung sind wenig detailliert. Insbesondere die Durchführung der Randomisierung erscheint methodisch schwach. Die Arbeitsgruppe um Whiting gab der Studie deshalb ein „sehr geringes" GRADE-Rating (Whiting et al. 2015).

Jetly et al. (2015)

Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie im Cross-over-Design untersucht die Wirksamkeit von Nabilon in der Behandlung von Albträumen bei einer posttraumatischen Belastungsstörung. Der Studie wurde in der methodischen Bewertung ein Evidenzgrad 2 gegeben (OCEBM 2011), und sie ist nach SIGN von geringer Qualität (–) (SIGN 2015).

Ziel war es, die Wirksamkeit von Nabilon-Kapseln bei der Reduktion von Albtraumfrequenz und -intensität bei Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung zu untersuchen. Es wurden n = 10 männliche PTBS-Patienten aus einer Population kanadischen Militärpersonals ausgewählt, die trotz Standardtherapie weiterhin unter traumabezogenen Albträumen litten.

- *Patientengruppe:* Menschen mit der Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung gemäß DSM-IV-Kriterien (Global Impression of Severity of PTSD: 3,3 ± 0,9 bei Screening; 4 = extrem), die trotz Standardtherapie weiterhin unter traumabezogenen Albträumen litten.
- *Interventionen:* Nabilon (NAB) (Startdosis: 0,5 mg vor dem Zu-Bett-Gehen, schrittweise wurde die Dosis auftitriert bis zu einem Maximum von 3,0 mg/Tag (abhängig von Wirksamkeit, d. h. Albtraumunterdrückung und Verträglichkeit). Die Dauer der Medikation lag bei 7 Wochen bis zum Cross-over.
- *Kontrollbedingungen:* Die Studie erfolgte Placebo-kontrolliert (PBO).
- *Ergebnismaße:* Als primäres Wirksamkeitsmaß diente primär das „Recurrent Distressing Dreams Item" der „Clinician-Administered PTSD Scale" (CAPS). Als sekundäre Ergebnismaße wurden eingesetzt: CAPS „Difficulty Falling or Staying Asleep Item", „Clinical Global Impression of Change" (CGI-C), „PTSD Dream Rating Scale" und „General Well Being Questionnaire" (WBQ). Ein Sleep Diary Log mit Angaben über die gesamte Schlafzeit und die Anzahl des Erwachens während der Nacht wurde von den Probanden am Ende jeder Periode selbst geführt.

Wirksamkeit

In beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Albträume („CAPS „Recurring and Distressing Dream" Scores") um −3,6 ± 2,4 (Interventionsgruppe) und −1,0 ± 2,1 (Kontrollgruppe, p = 0,03). Die durchschnittliche globale klinische Verbesserung (Clinical Global Impression of Change") lag bei 1,9 ± 1,1 (d. h. stark verbessert) und 3,2 ± 1,2 (d. h. minimal verbessert) (p = 0,05) (1 = sehr viel besser und 7 = sehr viel schlechter). Im „General Well Being Questionnaire" (WBQ; maximales Wohlbefinden = 100) ergaben sich Werte von 20,8 ± 22 (NAB) und −0,4 ± 20,6 (PBO), p = 0,04.

Ein Effekt auf Schlafqualität und -quantität konnte nicht gezeigt werden (CAPS „Difficulty Falling or Staying Asleep": 7,6 ± 1,9 Std. (NAB) vs. 7,4 ± 2,0 Stunden (PBO), p = 0,97). Der durchschnittliche CAPS „Recurring and Distressing Dream"-Score zu Beginn jeder Studienperiode unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (6,3 vs. 6,0), woraus ein Rebound- oder Carry-over-Effekt

nach Wash-out-Periode auszuschließen sei, so die Autoren.

Verträglichkeit und Sicherheit

Während des gesamten Studienzeitraums wurden wöchentlich Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur) und ein Nebenwirkungsinterview erhoben. Der Anteil der Probanden, die eine durch die Behandlung begründete Nebenwirkung erlebten, lag in der NAB-Gruppe bei 50% (die häufigsten: Mundtrockenheit und Kopfschmerzen) und in der PBO-Gruppe bei 60%. Keine der unerwünschten Arzneimittelwirkungen war schwerwiegend oder resultierte in einem Studienabbruch. Es wurden keine signifikanten Veränderungen der erhobenen Vitalparameter beobachtet. Nabilon sei insgesamt gut vertragen worden.

Kritische Würdigung

Diese Arbeit ist bis dato die einzige publizierte, randomisiert-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von Nabilon im Rahmen einer Behandlung von posttraumatischen Belastungsstörungen einsetzt. Sie berichtet eine Reduktion von Albträumen sowie eine durchschnittlich größere globale, klinische Verbesserung bzw. Verbesserung des Wohlbefindens in der Interventionsgruppe – jedoch keine Verbesserung der Schlafintensität und -qualität. Nebenwirkungen waren in beiden untersuchten Gruppen häufig (in der Placebo-Gruppe noch häufiger als in der Interventionsgruppe), aber mild.

Diese vorläufige Studie basiert auf einer kleinen Stichprobe von nur 10 eingeschlossenen Patienten (d. h. nur 5 pro Behandlungsgruppe). Dies wird versucht, durch ein Cross-over-Design auszugleichen. In der Publikation fehlen ausführlichere Aussagen zur Methodik, wie z. B. zur Randomisierung und Patientenallokation. Mögliche A-priori-Unterschiede in den Patientencharakteristika der einzelnen Behandlungsgruppen werden nicht dargestellt.

Die Studienmediation erlaubte eine Fortführung der Psychopharmakotherapie sowie Psychotherapie während des gesamten Studienzeitraums. Art und Dosierung der Präparate bzw. Art, Dauer und Intensität der Psychotherapie wurden jedoch nicht beschrieben. Aufgrund dieser konfundierenden Variablen ist eine Aussage bezüglich der Wirksamkeit der Nabilon-Therapie bei wiederkehrenden Albträumen im Rahmen einer PTBS erschwert.

Anorexia nervosa

Hay et al. (2015)

Das systematische Review „Treatment of patients with severe and enduring eating disorders" (Hay und Touyz 2015) weist einen Evidenzgrad von 1 auf (OCEBM 2011) und hat nach ROBIS (Whiting et al. 2016) ein hohes Risiko für einen Bias. Insgesamt wurden 28 Artikel in die Übersichtsarbeit eingeschlossen, 9 davon thematisieren die Therapie der Anorexia nervosa. Unter diese Arbeiten war wiederum nur eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Add-on-Studie im Cross-over-Design (Andries et al. 2014, 2015a). Diese Studie weist nach unserer eigenen Bewertung einen Evidenzgrad von 2 auf (OCEBM 2011) und ist von akzeptabler Qualität (+) (SIGN 2015).

Ziel der Studie war es, den Effekt des synthetischen Cannabinoidagonisten Dronabinol auf Körpergewicht, Aktivität und psychopathologische Persönlichkeitsmerkmale bei n = 25 Patientinnen mit schwerer, andauernder Anorexia nervosa, zu untersuchen.

- *Patientengruppe:* Erwachsene Frauen mit der Diagnose einer schweren, länger als 5 Jahre anhaltenden Anorexia nervosa gemäß DSM-IV-TR.
- *Interventionen:* Dronabinol (2 × 2,5 mg/Tag als Add-on zu Standardpsychotherapie und Ernährungsinterventionen). Die Dauer der Medikation lag bei 4 Wochen pro Behandlungsperiode. Nach der ersten 4-wöchigen Periode erfolgte eine 4-wöchige Wash-out-Phase (es konnte dadurch später auch kein statistischer Carry-over-Effekt detektiert werden), gefolgt vom Cross-over und einer weiteren 4-wöchigen Behandlungsperiode (Dronabinol-Placebo-Gruppe: n = 11; Placebo-Dronabinol-Gruppe: n = 13). Zusätzliche Pharmakotherapie war erlaubt.
- *Kontrollbedingungen:* Die Studie erfolgte Placebo-kontrolliert.
- *Ergebnisvariablen:*
  Als primäres Wirksamkeitsmaß wurden wöchentlich (immer zur selben Tageszeit)

aufgetretene Gewichtsveränderungen (Gewichtszunahme) erhoben.
Als sekundäres Maß dienten Veränderungen der für Anorexia nervosa relevanten Einstellungs- und Verhaltensmerkmale (erfasst durch Eating Disorder Inventory-2 [EDI-2] Scores (jeweils erhoben in der 1. und 4. Woche jeder Behandlungsperiode) und die durchschnittliche körperliche Aktivität (Intensität in CPM, Zählungen pro Minute; Dauer in Minuten pro Tag) gemessen mit Hilfe eines Akzelerometers (an der Hüfte zu tragendes Gerät für jeweils 7 Tage am Stück während der letzten Woche einer Behandlungsperiode).

Wirksamkeit

- *Körpergewicht:*
  - Es ergab sich eine signifikante Gewichtszunahme um 1,00 kg (95% KI 0,40–1,62) während der Dronabinol-Therapie versus 0,34 kg (95% KI: –0,14–0,82) während Placebo-Gabe (t = 2,26; df = 23; p = 0,03).
  - Unabhängig von der Intervention nahmen die Probandinnen um 0,76 kg (95% KI: 0,23–1,29; t = 2,98; df = 22; p <0,01) mehr in der ersten Behandlungsperiode zu als in der zweiten.
- *Veränderungen der für Anorexia nervosa relevanten Einstellungs- und Verhaltensmerkmale:*
  - Es ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede in den Veränderungen der EDI-2-Scores während Dronabinol- oder Placebo-Therapie (Placebo: 1 ± 16,4; Dronabinol: –5,3 ± 22,3; Differenz = –6,3 ± 32,1; p >0,05).
  - Die mittlere tägliche körperliche Aktivität beider Gruppen (in Stunden/Tag) unterschied sich nicht voneinander (Placebo: 14,6 ± 1,4; Dronabinol: 14,5 ± 1,5; p >0,05), es zeigte sich lediglich eine mäßige Zunahme während der Dronabinol-Behandlung in der Dauer von moderater bis harter körperlicher Aktivität im Vergleich zu Placebo (Placebo: 1,0 ± 0,7; Dronabinol: 1,1 ± 0,9; p = 0,04). Die Dauer der körperlichen Aktivität unterschied sich während der ganzen Studie auch nicht zwischen stationären und ambulanten Patienten (stationär 14,3 ± 1,2 vs. ambulanr 15 ± 1,7; p = 0,11). Ambulante Patientinnen zeigten sich jedoch aktiver (in Stunden/Tag) im Bereich der moderaten bis harten körperlichen Aktivitäten, wenn sie mit Dronabinol behandelt wurden (Placebo: 0,8 ± 0,6; Dronabinol: 0,9 ± 0,6; p = 0,02). Die Intensität der körperlichen Aktivität (in CPM) war mäßig, aber signifikant erhöht während der Behandlung mit Dronabinol (Placebo: 428 ± 285,4; Dronabinol: 480,6 ± 300,4; p = 0,02; die Zunahme ist ausschließlich durch Intensitätszunahme im Bereich der moderaten bis harten körperlichen Aktivitäten bedingt).
  - Sowohl bei stationären als auch ambulanten Patientinnen ergaben sich während der gesamten Studie ähnliche Intensitätsniveaus (stationör 504,1 ± 303 vs. ambulant 371,4 ± 256,8 CPM; p = 0,13), nur bei stationären Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Intensitätsunterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen im Bereich der moderaten bis harten körperlichen Aktivitäten (Placebo: 3732,6 ± 936,1; Dronabinol: 3958,3 ± 789,2; p = 0,04).
  - Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in den für Anorexia nervosa relevanten Einstellungs- und Verhaltensmerkmalen (EDI-2-Scores).

Verträglichkeit und Sicherheit

Die Hälfte der Teilnehmerinnen berichtete im Verlauf der Studie mindestens eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, 4 Patientinnen (17%) taten dies ausschließlich während der Dronabinol-Therapie. Eine ähnliche Anzahl gab Nebenwirkungen während beider Studienphasen an (χ^2 = 8, df = 11, p = 0,71) und die Odds-Ratio, eine Nebenwirkung während Behandlung mit Dronabinol versus Placebo zu erfahren, betrug 1 (95% KI 0,25–4; z = 0; p = 1). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet, das Cannabinoid sei insgesamt gut vertragen worden (Andries et al. 2014)

Kritische Würdigung

Alle Probandinnen nahmen während der Studie etwas an Gewicht zu. Die moderate Gewichtszunahme war während der Therapie mit Dronabinol jedoch größer als während der Placebo-Phase. Es kam auch zu einer mäßigen Zunahme der Intensität der körperlichen Aktivität unter Dronabinol, während sich Einstellungen und psychopathologische Verhaltensdimensionen nicht veränderten.

Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit von Dronabinol. Für Andries und Kollegen (Andries et al. 2014, 2015b) bestätigten die Ergebnisse insbesondere die Sicherheit einer Niedrigdosis-Dronabinol-Behandlung als mögliche adjuvante Therapie in einer höchst selektierten Untergruppe chronisch unterernährter Patienten mit einer Anorexia nervosa, wenngleich es nicht möglich sei, klare Schlüsse zu ziehen, da die Stichprobengröße klein und die Dauer der Dronabinol-Exposition nur kurz war.

Die Autoren sehen eine weitere maßgebliche Limitation in einem potenziellen Selektionsbias durch Einschluss von Patientinnen mit einer Mindestkrankheitsdauer von 5 Jahren, die möglicherweise generell schon ein höheres gewohnheitsmäßiges Aktivitätsniveau aufweisen. Daten zu körperlicher Aktivität durch die Probandinnen hätten von den Patientinnen selbst beeinflusst werden können, z. B. durch Ablegen des Messgeräts. Letztlich merken die Autoren noch an, dass ihrerseits keine Tools angewendet wurden, um depressive Symptome oder andere zugrundeliegenden psychiatrischen Komorbiditäten zu erfassen, und dass dahingehende Nebenwirkungen möglicherweise nicht detektiert wurden. (Andries et al. 2015b). Auch sollte berücksichtigt werden, dass 13 Probandinnen mindestens ein zusätzliches psychopharmakologisches Medikament (in 75% der Fälle: ein SSRI) erhielten. Alle erhielten wöchentlich psychotherapeutische Sitzungen.

Tourette-Syndrom

Whiting et al. (2015)

Das systematische Review mit Metaanalyse weist einen Evidenzgrad 1 (OCEBM 2011) und ein niedriges Risiko für einen Bias ROBIS (Whiting et al. 2016) auf. Studien zum Einsatz von Cannabinoiden bei Tourette-Syndrom betreffend konnten 2 RCTs (4 Berichte, 36 Patienten) (Müller-Vahl et al. 2001, 2002, 2003a, b) eingeschlossen werden.

- *Patienten:* Menschen mit der Diagnose eines Tourette-Sndroms gemäß DSM-III-R-Kriterien (n = 2 Studien). In der etwas älteren Studie wurden 12 Erwachsene (11 Männer, 1 Frau) eingeschlossen, in der zweiten 24 (19 Männer, 5 Frauen).
- *Interventionen:* Maximal 10 mg Δ^9-THC als Einzeldosis in Form von Gelatinekapseln à 2,5 oder 5 mg in der ersten Studie (Müller-Vahl et al. 2002) oder in einem Zeitraum von 6 Wochen auf- und später wieder abdosiert (Herabdosierung bei mangelnder Verträglichkeit auf 5,0 mg/Tag möglich) (Müller-Vahl et al. 2003a, b). Die Fortführung von Tourette-bezogenen Medikamenten oder Einnahme anderer Psychopharmaka war erlaubt.
- *Kontrollbedingungen:* Die Studien erfolgten Placebo-kontrolliert.
- *Ergebnismaße:* „Tourette's Syndrome Clinical Global Impressions Scale" (TS-CGI), „Shapiro Tourette-Syndrome Severity Scale" (STSSS), „Yale Global Tic Severity Scale" (YGTSS), „Tourette-Sndrome Symptom List" (TSSL), „Tourette's syndrome global scale" (TSGS), SCL-90-R-Checkliste und andere Maße.

Wirksamkeit

Beide Studien berichteten eine signifikante Verbesserung der Symptomatik von Patienten mit Tourette-Sndrom. In der ersten Studie (Müller-Vahl et al. 2002) ergab sich eine signifikante Verbesserung der Tic-Symptomatik in der TSSL unter Δ^9-THC im Vergleich zu Placebo (Δ^9-THC: Median −12,5, Mittelwert −14,00, SD 10,97; Placebo: Median −2,5, Mittelwert −4,92, SD 6,69; p = 0,015) sowie explizit in den Subscores SMT (p = 0,026), CMT (p = 0,015), MT (p = 0,026), CVT (p = 0,041) und auch im die Zwangssymptomatik betreffenden Verhaltenssubscore (OCB, p = 0,041). Im SCL-90-R (patientenberichtet) konnten jedoch als einzige Unterschiede sogar eine Verschlechterung von Zwängen (OCB) unter Δ^9-THC (p = 0,041) sowie ein Trend zur signifikanten Verschlechterung von sozialer Angst (p = 0,093) gefunden werden. Ein weiteres von

Patienten berichtetes Maß ergab, dass „globale Verbesserung“ während Δ^9-THC -Behandlung von 10 der insgesamt 12 Patienten erfahren wurde (keine Veränderung bei n = 2) im Gegensatz zu nur 3 Patienten, die eine subjektive Verbesserung unter Placebo angaben (hier: keine Veränderung bei n = 9).

Die von den Untersuchungsleitern erhobenen Scores (STSS, YGTSS, TSGS) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Intervention und Placebo zeigen (jeweils p = 0,132); nur der CMT-betreffende TSGS-Subscore unterschied sich statistisch signifikant von Placebo (Δ^9-THC: Median −1,0, Mittelwert −2,08, SD 2,94; Placebo: Median 0, Mittelwert 0, SD 0; p = 0,015).

Nach erneuter Analyse der Daten unter Ausschluss aller Probanden, die Dosen von weniger als 7,5 mg Δ^9-THC erhalten hatten, ergab sich trotz allem nur ein Trend in Richtung signifikanter Verbesserung in STSS (p = 0,071), YGTSS (p = 0,071) und dem MT-betreffenden TSGS-Subscores (p = 0,071) sowie auch in dem CMT-betreffenden TSGS-Subscore (p = 0,071), der zuvor als einziger von den Untersuchern erhobener Rating-Score einen signifikanten Unterschied zwischen Cannabinoidbehandlung und Placebo aufweisen konnte.

Es resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen Δ^9-THC im Vergleich zu Placebo in den neuropsychologischen Tests VLMT, „Digit Span“, MWT-B, „Benton Test“, „Signal Detection“, „Vienna Reaction Time“, „Sustained Attention“, „Divided Attention“ und in der „Hamilton Depression Scale“.

In der zweiten Studie (Müller-Vahl et al. 2003a, b) ergab sich an Termin 3 (p = 0,05) und 4 (p = 0,008), d. h. unter Maximaldosis, in TS-CGI ein signifikanter Unterschied zwischen THC- und Placebo-Gruppe; ANOVA erwies lediglich einen Trend in Richtung statistischer Signifikanz. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich an Termin 4 in STSSS (p = 0,033), dem YGTSS-Subscore „motor global scale“ (p = 0,040) und in der Video-Rating-Skala für die Domäne „motor tic intensity“ (p = 0,030).

Mittels ANOVA konnten statistische Trends erhoben werden (p = 0,05). Im von den Patienten täglich und nach Absetzen der Studienmedikation wöchentlich berichteten TSSL ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen THC- und Placebo-Gruppe an 10 verschiedenen Tagen nach der 2. Studienwoche und vor Absetzen der Medikation (sowie ein statistischer Trend in Richtung signifikanter Unterschiede an 13 weiteren Tagen); ANOVA erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,037). Nach einer aufgrund der multiplen Tests durchgeführten Bonferroni-Korrektur erwiesen sich jedoch alle Resultate als nicht signifikant – bis auf einen signifikanten Gruppenunterschied im TS-CGI an Termin 4 (p = 0,008).

Die Autoren interpretieren diese signifikante „globale Verbesserung“ im Hinblick auf die zuvor erhobenen Daten als durch eine Besserung der Tic-Symptomatik verursacht. Im Zuge dessen wird auch die kleine Stichprobengröße als Limitation der Studie sowie die Beschränkung auf erwachsene Probanden (aus ethischen Gründen) angeführt. Eine multiple Regressionsanalyse („stepwise forward“) konnte keine Beeinflussung der Tic-Scores durch Alter, Geschlecht, Ko-Medikation oder vorhergehenden Cannabiskonsum nachweisen. Nur die 6-wöchige Studie im Parallelgruppen-Design floss in die Metaanalyse von Whiting et al. (2015) ein. Die Ergebnisse der Metaanalyse auf Grundlage der Daten von 17 Probanden waren signifikante Verbesserungen des Tic-Schweregrads im TS-CGI mit einer Skala von 0–6 (Mittelwertdifferenz: −0,57, p = 0,008), im Tic-Rating der „Tourette-Syndrome Symptom List“ (Mittelwertdifferenz: −16,2, p <0,05) und der „Shapiro Tourette Sndrome Severity Scale“ mit einer Skala von 0–6 (Mittelwertdifferenz: −0,70, p = 0,03). Lediglich in der „Yale Global Tic Severity Scale“ mit einer Skala von 0–100 ergab sich eine nichtsignifikante Verbesserung (Mittelwertdifferenz: −12,03, p = 0,061), in diesem Fall mit Daten von 18 Probanden.

Verträglichkeit und Sicherheit

In beiden Studien traten keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Blutdruck- und Pulswerte änderten sich unter der Intervention nicht. In der etwas jüngeren Studie gaben 5 Patienten in der Cannabinoidgruppe milde Nebenwirkungen (z. B. Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel und Benommenheit) an. 3 Patienten der Placebo-Gruppe berichteten Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Angst und Depres-

sion (Muller-Vahl et al. 2003). In der vorausgehenden Studie (Muller-Vahl et al. 2002) gaben 5 von 12 Patienten unter der Δ^9-THC-Behandlung vorübergehend milde Nebenwirkungen an (darunter Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Hitzewallungen, Angst, Zittern, Lärm- und Lichtempfindlichkeit, Mundtrockenheit, Ataxie, Müdigkeit, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Heiterkeit). Unter Placebo erlebten 2 von 12 Patienten milde Nebenwirkungen (Kopfschmerzen).

Keine Auswirkungen zeigten sich in folgenden Parametern: Kurzzeitgedächtnis, visuelles Gedächtnis, Wiedererkennen, verbales Lernen, Intelligenz, Informationsverarbeitung, Vigilanz, Reaktionszeit, fortwährende Aufmerksamkeit oder geteilte Aufmerksamkeit sowie keine Verschlechterung der depressiven oder psychotischen Symptomatik, Somatisierung, zwischenmenschlicher Empfindsamkeit, Angst, Wut/Feindseligkeit oder paranoidem Denken konnten beobachtet werden.

Unter den Studienteilnehmern gab es eine Drop-out-Rate von ca. 29% (n = 7); 4 Patienten stiegen aus der Studie (davon n = 1: aufgrund von „Angst" und „Ruhelosigkeit" als Nebenwirkungen) aus, und 3 weitere wurden nach Studienende aus den Analysen ausgeschlossen (davon n = 1: aufgrund von mangelnder Compliance bei dosisunabhängigen Nebenwirkungen: „Schwindel", „Müdigkeit", „Benommenheit").

In der Metaanalyse von Whiting et al. (2015) lag die Odds-Ratio, unter Cannabinoidbehandlung im Vergleich zu Placebo eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zu erfahren, in der Parallelgruppenstudie (Müller-Vahl et al. 2003) bei 3,33 mit einem großen Konfidenzintervall von 0,51–21,58. Im Falle der Cross-over-Studie (Müller-Vahl et al. 2001) lag sie bei 3,57 mit einem ebenso großen Konfidenzintervall von 0,53–23,95.

Kritische Würdigung

Aufgrund der derzeit noch begrenzten Studienlage konnte das systematische Review von Whiting et al. (2015) 2 randomisierte, kontrollierte Studien einschließen. Sowohl eine Einzeldosisbehandlung von THC (10 mg) als auch die Behandlung über 6 Wochen zeigte in verschiedensten Ergebnismaßen positive klinische Effekte auf Tics und Zwänge beim Tourette-Sndrom, bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Die Autorengruppe um Müller-Vahl weist jedoch auf einige Einschränkungen hin: Manche der gefundenen Effekte seien statistisch nicht signifikant geworden. Die Autoren diskutieren die kleinen Stichprobengrößen, die unterschiedliche Basismedikation der Probanden während des Studienzeitraums sowie den unterschiedlich stark ausgeprägten, vorhergehenden Cannabiskonsum. Des Weiteren nennen Müller-Vahl und Kollegen die Studiendauer von 6 Wochen als zu kurz besonders im Hinblick auf Aussagen zur Langzeitsicherheit der Behandlung mit Cannabinoiden. Es liegen keine Katamnesen vor. Zudem seien durch eine lediglich kleine neuropsychologische Testbatterie möglicherweise unerwünschte Effekte auf kognitive Funktionen durch den Einsatz von THC nicht detektiert worden.

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Bisher liegen nur eingeschränkt randomisiert-kontrollierte Studien vor, in denen die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei Menschen mit psychischen Störungen getestet wurden. Die vorliegenden Studien sind alle monozentrisch und von geringer Fallzahl, sodass eine Generalisierung der wenigen positiven Befunde nicht möglich ist. Es fehlen Erkenntnisse darüber, ob und welche Effekte Cannabinoide in der Behandlung psychischer Störungen haben und bei welchen spezifischen Subpatientengruppen (Art, Dauer und Schwere der Erkrankungen) sie positive Effekte haben. Aufgrund der geringen Datenlage fehlen Informationen über die somatischen und psychischen Nebenwirkungen der Cannabinoide in diesen Populationen.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden sollte an methodisch hochwertigen, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studien mit großen Patientenstichproben getestet werden. Die Studien sollten idealerweise unabhängig voneinander in den USA und Europa durchgeführt werden.
- Dauer der Therapie: Benötigt werden Informationen über die optimale Dauer der Behandlung. Für eine akute Veränderung der Psychopathologie sollten Studiendauern von 12 Wochen angestrebt werden, für andere Maße wie Kognition, Lebensqualität und Funktionsniveau mindestens 26 Wochen.
- Langfristige Effekte: In den bisherigen Studien sind Cannabinoide meist über einen kurzen Zeitraum getestet worden (Dauer: wenige Tage bis mehrere Wochen). Es fehlen Katamnesen zu den längerfristigen Effekten von Cannabinoiden, in denen die Psychopathologie, Funktionalität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen der Menschen mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen untersucht werden.
- Aktive Vergleichsmedikation: Im kontrollierten Vergleich sollen Cannabinoide gegenüber anderen aktiven Vergleichsmedikationen (z. B. Antidepressiva, Antipsychotika) getestet werden. Um eventuelle Unterschiede in der Wirksamkeit nachweisen zu können, sind Studien mit genügend großen Stichproben erforderlich.
- Psychotherapie: Es sollte untersucht werden, welche Effekte eine begleitende Psychotherapie aufzeigt.
- Studienqualität: Insgesamt sind RCTs von methodisch sehr guter Qualität und niedrigem Risiko für einen Bias wünschenswert. Bei der Studiendurchführung solle die CONSORT-Kriterien umgesetzt werden (http://www.consort-statement.org).

4.5.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 4.14 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei psychischen Störungen

? Wie wirksam sind Cannabinoide bei psychischen Störungen?

Erst in jüngster Zeit wurde damit begonnen, die Effekte von Cannabinoiden bei Menschen mit psychischen Erkrankungen systematischer zu untersuchen. Im Rahmen der ersten beiden Literaturrecherchen für diese Expertise wurden 4 systematische Reviews mit 15 inkludierten RCTs gefunden. Darüber hinaus wurden im Rahmen der De-novo-Recherche nochmals 7 weitere RCTs identifiziert. Alle Arbeiten wurden in den Jahren 2015 und 2016 publiziert.

Die Gesamtzahl der Probanden in diesen Studien betrug n = 1.312 Menschen mit psychischen Störungen. Die Indikationen waren vielfältig:

- Demenz,
- Cannabisabhängigkeit,
- Opiatabhängigkeit,
- Schizophrenie und schizophrenieforme Psychosen,
- soziale Phobie,
- posttraumatische Belastungsstörungen,
- Anorexia nervosa,
- Tourette-Sndrom.

Die RCTs untersuchten die therapeutische Wirkung von CB1-Rezeptoragoniten (Donabinol, Nabilon, Nabiximols oder THC), CB1-Rezeptor-Antagonisten/inverse Agonisten (Rimonabant, Drinabant) und Cannabinoidmodulatoren (Cannabidiol). In einem Großteil der Studien erhielten die Probanden in den Interventionsgruppen auch andere Psychopharmaka und Psychotherapie.

Einige Studien zeigen Verbesserungen verschiedener Symptome (therapieresistenter) Erkrankungen.

Beantwortung der Frage 4.15 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Demenzerkrankung

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei einer Demenzerkrankung?

Zu dieser Fragestellung wurde 1 systematisches Review (Mücke et al. 2016) mit einer älteren inkludierten Studie (Volicer et al. 1997) sowie 2 aktuell publizierte RCTs (van den Elsen et al. 2015a, b) gefunden. In der ältesten Studie zeigten sich vielversprechende Effekte von Dronabinol (Dosis: 2 × 2,5 mg/Tag) auf die Gewichtszunahme, Reduktion von Verhaltensauffälligkeiten und negativem Affekt (Wut, Angst, Traurigkeit) bei älteren Menschen mit M. AIzheimer. Eine Verbesserung neuropsychiatrischer Auffälligkeiten konnte von einer niederländischen Arbeitsgruppe aktuell nicht repliziert werden.

In der ersten Studie (van den Elsen et al. 2015a) zeigte sich keine Verbesserung von neuropsychiatrischen Symptomen bei THC-Gabe (Dosis: maximal 3 mg/Tag) im Placebo-kontrollierten Vergleich. Es kam in beiden Behandlungsperioden zu einer Zunahme von neuropsychiatrischen Symptomen, agitiertem Verhalten und Belastung der Pfleger. Diese signifikante Zunahme an unerwünschtem Verhalten könnte nach Aussage der Autoren auch auf niedrige Ausgangswerte in der Stichprobe zurückzuführen sein.

In der zweiten Studie (van den Elsen et al. 2015b) wurde THC in höherer Dosis verabreicht (maximal 4,5 mg/Tag). Im Placebo-kontrollierten Vergleich konnte keine signifikante Verbesserung von neuropsychiatrischen Symptomen in der Patientengruppe beobachtet werden.

Die Konfidenz der Evidenz ist aufgrund der geringen Studienlage und der Heterogenität der Befunde nach CERQual (Lewin et al. 2015) derzeit als gering einzustufen.

In dem vorliegenden systematischen Review (Mücke et al. 2016), das auf einem RCT (Volicer et al. 1997) basiert, sowie den 3 aktuellen RCTs einer niederländischen Arbeitsgruppe (Ahmed et al. 2015; van den Elsen et al. 2015a, b) wurde durchgehend berichtet, dass es zu milden bis moderaten, transienten unerwünschten Wirkungen bei der Therapie mit medizinischen Cannabinoiden und Placebo-Gabe kam. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen dokumentiert.

Die Konfidenz der Evidenz ist hier aufgrund der geringen Studienlage nach CERQual (Lewin et al. 2015) als gering einzustufen.

Beantwortung der Frage 4.16 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Cannabisabhängigkeit

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei einer Cannabisabhängigkeit?

Zu dieser Fragestellung wurden 2 aktuell publizierte RCTs ausgewertet (Trigo et al. 2016; Levin et al. 2016). In einem RCT erwies sich die Kombination von Dronabinol, Lofexidin und manualisierter Verhaltenstherapie nicht als vielversprechend in der Behandlung von Cannabisabhängigkeit und zeigte insbesondere in der Förderung von Abstinenz keine Überlegenheit im Vergleich zum Placebo (Levin et al. 2016). Die Studie von Trigo et al. (2016) zeigte an einer kleinen Stichprobe, dass Nabiximols während der Abstinenzphasen im Placebo-kontrollierten Vergleich signifikant häufiger zu einer Reduktion von Entzugssymptomen, nicht jedoch von Craving führte.

Die geringe Anzahl an Studien und deren methodische Einschränkungen limitieren die Generalisierbarkeit und somit auch die Konfidenz der Befunde nach CERQual (Lewin et al. 2015).

In einem RCT (Levin et al. 2016) führte die Gabe von Dronabinol (titriert bis zu einer Dosis von 3 × 20 mg/Tag) und Lofexidin (titriert bis zu einer Dosis von 3 × 0,6 mg/Tag) signifikant häufiger zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen Mundtrockenheit, Rausch und Hypotension als unter Placebo-Gabe. Bei Trigo et al. (2016) führte die Nabiximols-Gabe von bis zu 108 mg THC und 100 mg CBD/Tag zu Nebenwirkungen (wie z. B. Übelkeit, Schlafstörungen oder Diarrhoe). Es waren keine schwerwiegenden Ereignisse zu verzeichnen.

Die geringe Anzahl an vorliegenden Studien limitiert die Konfidenz der Befunde nach CERQual (sehr niedrige Konfidenz) (Lewin et al. 2015).

Beantwortung der Frage 4.17 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Opiatabhängigkeit

? Wie wirksam sind Cannabinoide bei einer Opiatabhängigkeit?

Zu dieser Fragestellung wurde ein aktuell publiziertes RCT ausgewertet (Bisaga et al. 2015). In dieser Studie wurde Dronabinol während der Entgiftung von Opiaten (Stabilisierung mit Buprenorphin) und Initiierung der Behandlung mit Naltrexon getestet. Es zeigte sich initial eine signifikante Reduktion in der Schwere des Opiatentzuges während der 8-tägigen Entgiftungsphase bei Dronabinol-Gabe (bis zu 30 mg/Tag) im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0{,}006$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich beim Anteil der Patienten, die erfolgreich auf Naltrexon eingestellt werden konnten, der Schwere der Entzugssymptome während des weiterführenden ambulanten Behandlungsverlaufs sowie dem Anteil der Patienten, die die Behandlung regulär abschließen konnten.

Da nur eine Studie vorliegt, ist die derzeitige Konfidenz der Befunde nach CERQual gering (sehr niedrige Konfidenz) (Lewin et al. 2015).

Eine kleine randomisiert-kontrollierte Studie testete die Verträglichkeit von Dronabinol im Rahmen des Opiatentzugs (Jicha et al. 2015). Die Ergebnisse zeigten, dass die Gabe von 5 und 10 mg Dronabinol im Rahmen des Opiatentzugs gut verträglich war (Stabilisierung mit Oxycodon). Es ergaben sich jedoch klare Sicherheitsbedenken bei Dronabinol-Dosen von 20, 30 und 40 mg. Die Autoren mahnen zur Vorsicht und empfehlen ein engmaschiges Monitoring der Herzfrequenz bei Gabe von Dronabinol in hoher Dosierung.

In der Studie von Bisaga et al. (2015) wurde Dronabinol ebenfalls während des Opiatentzugs (Stabilisierung mit Buprenorphin) bzw. zu Beginn der Naltrexon-Behandlung in einer Dosis von bis zu 30 mg/Tag (titriert) getestet. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei über 90% der Studienteilnehmer auf (Schlaflosigkeit; Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Stimmungsveränderungen, Müdigkeit/Schläfrigkeit), sie unterschieden sich aber nicht zwischen der Placebo- und Dronabinol-Gruppe.

Die kleine Anzahl an vorliegenden Studien limitiert die Generalisierbarkeit und somit auch die Konfidenz der Befunde nach CERQual (sehr niedrige Konfidenz) (Lewin et al. 2015).

Beantwortung der Frage 4.18 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Schizophrenie

? Wie wirksam sind Cannabinoide bei Schizophrenien oder schizophrenieformen Psychosen?

2 systematische Reviews (Leweke et al. 2016; Whiting et al. 2015) mit niedrigem und hohem Risiko für einen Bias wurden für diese Expertise ausgewertet. Sie schließen insgesamt 5 publizierte randomisiert-kontrollierte Studien mit unklarem bis hohem Risiko für einen Bias ein. In diesen werden die Effekte von Cannabinoiden auf Psychose und Kognition bei Menschen mit einer Schizophrenie getestet.

In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Leweke et al. (2012) zeigte sich der Cannabinoidmodulator Cannabidiol (Dosis: maximal 800 mg/Tag; Dauer: 4 Wochen) als gleich wirksam wie das atypische Neuroleptikum Amisulprid (Dosis: maximal 800 mg/Tag; Dauer: 4 Wochen). Cannabidiol zeigte vergleichbare Effekte auf die psychotische Symptomatik wie Amisulprid bei besserem Nebenwirkungsprofil. In der Studie von Rohleder et al. (2012) zeigte sich keine Überlegenheit der Cannabidiol-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Es bedarf noch weiterer größerer Studien, um eine klare Aussage bezüglich der Effekte von Cannabidiol auf Psychose und Kognition schizophrener Patienten sicherzustellen.

Die Evidenzlage der derzeitigen Studienbefunde wird deshalb nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

In 3 doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studien (unklares Risiko für einen Bias) zeigten die Cannabinoidrezeptor-Antagonisten Rimonabant und Drinabant keine signifikanten Effekte auf Kognition und psychotische Symptome. Die Evidenzlage wird nach CERQual (Lewin et al. 2015) als niedrig eingestuft.

Zur Wirksamkeit von Dronabinol liegen aktuell keine belastbaren Daten vor, um Aussagen zur Wirksamkeit der Substanz bei therapieresistenten, schizophrenen Patienten treffen zu können. In den vorliegenden systematischen Reviews wurden keine Analysen zur Arzneimittelverträglichkeit und -sicherheit durchgeführt oder berichtet. Die Originalarbeit von Leweke et al. (2012) berichtet Nebenwirkungen von beiden aktiven Medikamenten. Für die Cannabidiol-Gruppe ziehen die Autoren insgesamt eine positive Bilanz bezüglich der Nebenwirkungen (extrapyramidale Symptome, Gewichtszunahme, Prolaktinwerte). Rimonabant und Drinabant (AVE1625) wurden wegen schwerwiegender, psychiatrischer Nebenwirkungen weltweit vom Markt genommen.

Beantwortung der Frage 4.19 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei affektiven Erkrankungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei affektiven Erkrankungen?

Im Rahmen der globalen Literaturrecherche wurde keine randomisiert, kontrollierten Arbeiten zum Einsatz von Cannabinoiden bei der Indikation „Depressionen oder andere affektive Störungen" identifiziert. Studien, die „depressive Symptome" als sekundäre Ergebnismaße in der Behandlung von Menschen mit chronischen Schmerzen und Spastizität miterfassten, fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden (Dronabinol und Nabiximols) und Placebo bei den Maßen. In einer Studie mit Parallelgruppen-Design wurden negative Effekte für Nabiximols in der höchsten Dosis (11–14 Sprays pro Tag) im Vergleich zu Placebo und keine Unterschiede zwischen Placebo und den 2 niedrigeren Dosierungen berichtet. Die Erkenntnisse dürfen nicht auf die Gruppe von Menschen mit einer primären depressiven oder anderen affektiven Erkrankungen generalisiert werden.

Beantwortung der Frage 4.20 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Angststörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Angststörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen?

Es wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie (Bergamaschi et al. 2011) gefunden, in der bisher noch nie therapierte Menschen mit einer sozialen Phobie in einem „Simulated Public Speaking Test" einmalig Cannabidiol (600 mg) erhielten. Die Medikation resultierte gegenüber der Placebo-Gabe in einer signifikanten Verminderung der Angst in der Interventionsgruppe. Durch die Medikation zeigten sich in der Studie keine Nebenwirkungen.

Da bisher nur eine kleine Studie vorliegt, ist die Generalisierbarkeit und somit auch die Konfidenz der Befunde nach CERQual (Lewin et al. 2015) schwach (sehr niedrige Konfidenz).

In einer zweiten randomisiert-kontrollierte Studie (Jetly et al. 2015) erhielten kanadische Kriegsveteranen mit traumabezogenen Albträumen bei posttraumatischer Belastungsstörung über 7 Wochen lang bis zu 3 mg Nabilon pro Tag (zusätzlich zur Standardpsychotherapie und Pharmakotherapie). Die Probanden in der Interventionsgruppe berichteten eine signifikant größere Reduktion von Albträumen sowie eine durchschnittlich größere globale, klinische Verbesserung bzw. Verbesserung des Wohlbefindens im Vergleich zur Kontrollgruppe – jedoch keine Verbesserung der Schlafintensität und -qualität. Nebenwirkungen waren in beiden untersuchten Gruppen häufig (in der Placebo-Gruppe noch häufiger als in der Interventionsgruppe), aber mild.

Die bisher einzige randomisiert-kontrollierte Studie zu dieser Thematik basiert auf einer kleinen Stichprobe von nur 10 eingeschlossenen Patienten (d. h. nur 5 pro Behandlungsgruppe). Aus diesem Grund ist die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) sehr niedrig.

Beantwortung der Frage 4.21 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Anorexia nervosa

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Anorexia nervosa?

Ein RCT (Andries et al. 2014, 2015b) testete die Wirksamkeit von Dronabinol (2 × 2,5 mg/Tag über 4 Wochen) als Add-on zu Standardpsychotherapie und Ernährungsinterventionen bei erwachsenen Frauen mit der Diagnose einer schweren, länger als 5 Jahre anhaltenden Anorexia nervosa gemäß DSM-IV-TR. Alle Probandinnen nahmen während der Studie an etwas Gewicht zu. Die moderate Gewichtszunahme war während der Therapie mit Dronabinol jedoch größer als während der Placebo-Phase. Es kam auch zu einer mäßigen Zunahme der Intensität der körperlichen Aktivität unter Dronabinol, während sich Einstellungen und psychopathologische Verhaltensdimensionen nicht veränderten. Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit der Niedrigdosis-Dronabinol-Behandlung in der Therapie chronisch unterernährter Patienten mit einer Anorexia nervosa.

Die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) ist aufgrund der geringen Studienlage sehr niedrig.

Beantwortung der Frage 4.22 – Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Tourette-Syndrom

? Wie wirksam, verträglich und sicher sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabisarzneimittel bei Tourette-Störung?

Bislang liegen 2 randomisiert-kontrollierte Studien vor, die eine einmalige Gabe von THC (10 mg) (Müller-Vahl et al. 2002) bzw. eine Verabreichung über 6 Wochen (Müller-Vahl et al. 2003a, b) testeten. In beiden Arbeiten zeigten sich positive Effekte auf Tics und Zwänge bei Tourette-Sndrom in verschiedensten Ergebnismaßen, bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass sich viele der Effekte als nicht statistisch signifikant erwiesen. Die Konfidenz der Evidenz nach CERQual (Lewin et al. 2015) ist aufgrund der geringen Studienlage sehr niedrig.

4.5.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Es liegen keine Erkenntnisse zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischen Cannabinoiden bei unterschiedlichen Patientengruppen vor.

4.5.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur früheren Cannabis-Expertise

In der früheren Cannabisexpertise von Thomasius und Petersen (2007) finden sich keine Angaben zur Wirksamkeit von medizinischen Cannabinoiden. Die Beurteilung der therapeutischen Potenziale und Risiken von Cannabinoiden in verschiedenen Indikationsbereichen stellt ein Novum in der vorliegenden Expertise dar und reflektiert die aktuell zunehmende Forschung im Bereich der therapeutischen Nutzung von Cannabis.

4.5.7 Hauptbefunde im Überblick

- Erst in jüngster Zeit wurde die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Behandlung von psychischen Störungen in RCTs getestet. Es liegen einzelne randomisiert-kontrollierte Studien zur folgenden Indikationen vor:
  - Demenz,
  - Cannabisabhängigkeit,
  - Opiatabhängigkeit,
  - Schizophrenie und schizophrenieforme Psychosen,
  - soziale Phobie,
  - posttraumatische Belastungsstörungen,
  - Anorexia nervosa,
  - Tourette-Sndrom.
- Die verschiedenen Studien zeigen oft Verbesserungen einzelner Symptome

(therapieresistenter) psychischer Störungen durch Cannabisarzneimittel. Diese wurden i.R. ergänzend zu einer Standardmedikation und Psychotherapie verabreicht.
- Aufgrund der begrenzten Datenlage können noch keine Aussagen zur Wirksamkeit von CB1-Rezeptoragonisten (Dronabinol, Nabiximols, Nabilon, THC) und Cannabinoidmodulatoren auf die psychopathologische Symptomatik bei Menschen mit psychischen Störungen getroffen werden (niedrige bis sehr niedrige Konfidenz der Evidenz).
- Die vorliegenden Studien belegen, dass Nebenwirkungen bei der Cannabinoidgabe auftreten können. Es finden sich jedoch kaum Hinweise auf schwere Nebenwirkungen. Aufgrund der dünnen Datenlage können jedoch noch keine Aussagen zu ihrer Verträglichkeit und Sicherheit getroffen werden (niedrige bis sehr niedrige Konfidenz der Evidenz).

Evidenzlage
- 4 systematische Übersichtsartikel zum medizinischen Einsatz von Cannabinoiden bei diversen psychischen Störungen, 2 Übersichtsarbeiten hatten ein hohes, 2 Arbeiten ein niedriges Bias-Risiko; 7 RCTs aus der De-novo-Recherche, insgesamt 22 berücksichtigte RCTs mit n = 1.312 untersuchten Patienten.

4.6 Cannabiskonsum und Selbstmedikation

Johannes Kabisch, Udo Bonnet, Alkomiet Hasan, Oliver Pogarell, Ludwig Kraus, Nina Sarubin, Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Eva Hoch

4.6.1 Einleitung

Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind. Sie sind als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt und werden im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet. Sie können einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden, um entweder
- die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
- eine medizinische Diagnose zu erstellen.

Der Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller (BAH 2013) definiert „Selbstmedikation“ als die eigenverantwortliche Anwendung rezeptfreier Arzneimittel bzw. „Over-the-counter-Präparate“ zur Behandlung gesundheitlicher Störungen und zur Erhaltung der Gesundheit und macht auf die weite Verbreitung dieses Phänomens innerhalb der Bevölkerung aufmerksam. Da durchaus auch verschreibungspflichtige Arzneimittel auf dem Schwarzmarkt, im Internet oder von Bekannten und Verwandten erhalten werden können, wird der Begriff der „Selbstmedikation“ im Folgenden weiter gefasst. Demnach bezeichnet „Selbstmedikation“ die Eigenbehandlung mit Arzneimitteln ohne Verschreibung und Therapiekontrolle durch gesetzlich autorisierte Berufsgruppen (z. B. Ärzte oder Heilpraktiker). Die Selbstmedikation kann als eine Möglichkeit der „Selbstbehandlung“ gelten, die allgemein die Eigenbehandlung mit weiteren nicht substanzgebunden Heilverfahren umfasst.

Cannabis wird schon in prähistorischen Kulturen sowohl mit ritualisierten Räuschen als auch mit der Selbstmedikation (z. B. bei Darmparasitosen oder Schmerzzuständen) zusammengebracht (Wadley 2016; Roulette et al. 2016). Anekdotische Berichte zur Wirksamkeit von Cannabis bei somatischen und psychischen Erkrankungen, wie z. B. Spastik, Traumatisierungen und affektiven Störungen (Grinspoon und Bakalar 2000), halten den Nimbus von Cannabispräparationen bei der Selbstmedikation verschiedener Störungen aufrecht. Aber wie ist der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und psychischen Störungen? Zur Beantwortung dieser Frage haben wir die Literatur systematisch untersucht.

4.6.2 Fragestellung

(Beantwortung in ► Abschn. 4.6.4.)

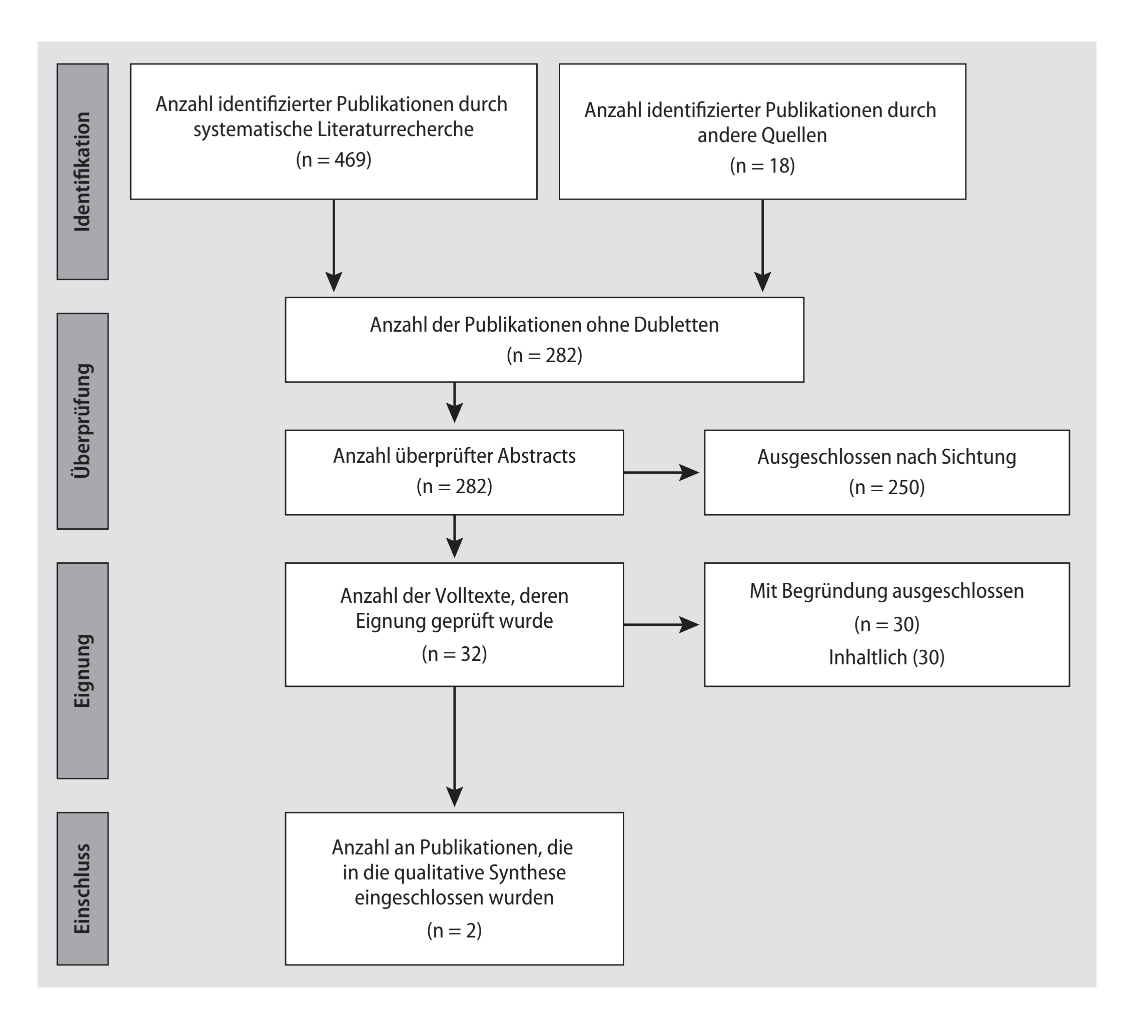
Frage 4.23 – Selbstmedikation psychischer Erkrankungen durch den Konsum von Cannabis

? Liefert die internationale Literatur wissenschaftlich geprüfte Informationen zur Hypothese der Selbstmedikation psychischer Erkrankungen durch den Konsum von Cannabis?

4.6.3 Evidenz

Hintergrund der Evidenz

Für diese Fragestellung wurden 3 systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Eine globale Recherche nach systematischen Reviews und Metaanalysen (◘ Abb. 4.12) erbrachte 2 systematische Reviews zur Thematik „Cannabis und Selbstmedikation“ (Gomez Pérez et al. 2014; Buadze et al. 2012). Die methodische Qualität von Buadze et al. (2012) wurde mit Hilfe der SIGN-Checkliste als „niedrig“ bewertet. Es wurde ein Evidenzgrad von 5 vergeben (OCEBM 2011).

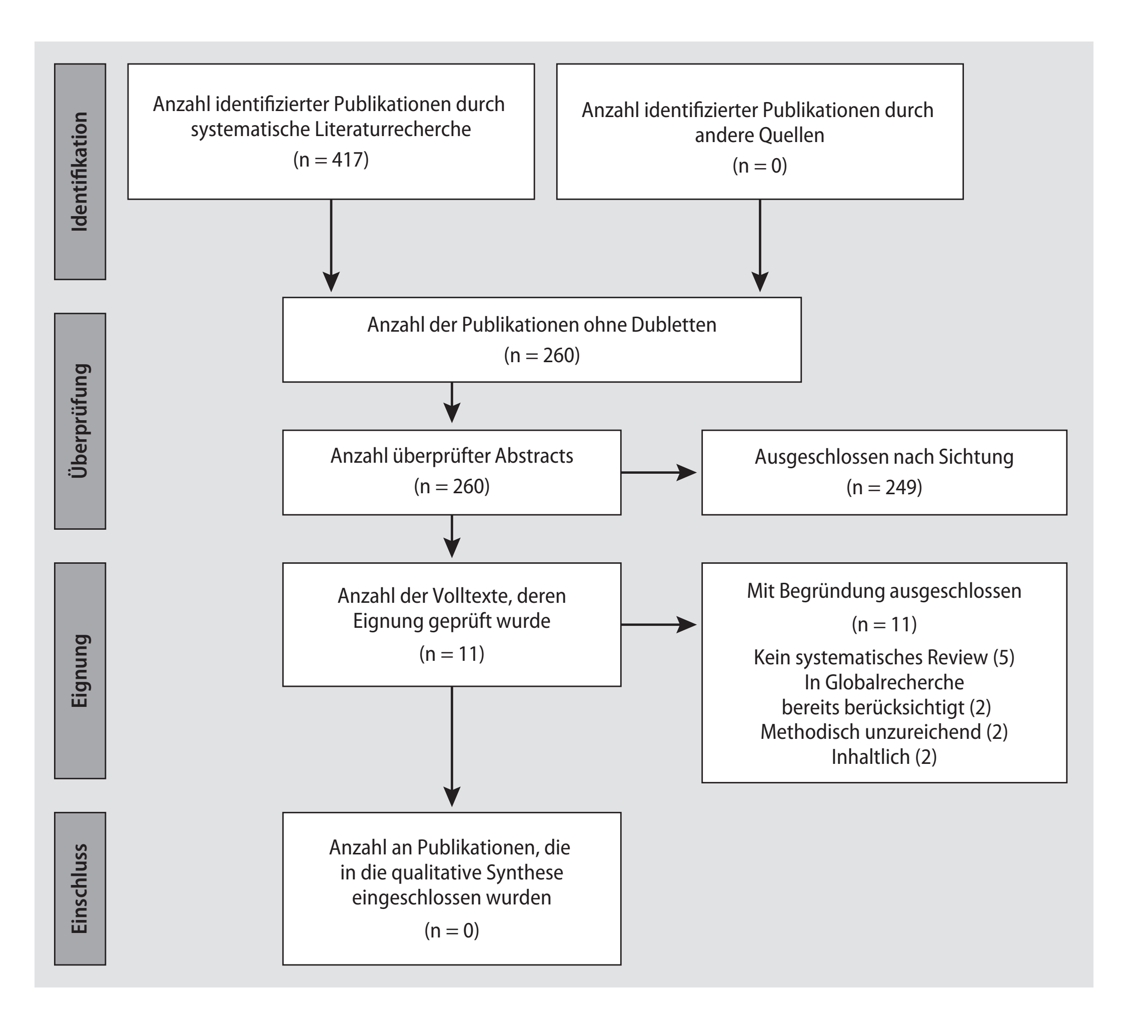


◘ **Abb. 4.12** PRISMA-Diagramm der in der Globalrecherche gefundenen und inkludierten Metaanalysen und systematischen Reviews zum Thema „Cannabis und Selbstmedikation“

Das systematische Review von Gomez Pérez et al. (2014) wurde gemäß SIGN in seiner methodischen Qualität ebenfalls als „niedrig“ bewertet. Es wurde ein Evidenzgrad von 4 vergeben (OCEBM 2011).

Eine Aktualisierung der Literaturrecherche von Whiting et al. (2015) für systematische Reviews und randomisiert-kontrollierte Studien für die Jahre 2014–2016 (◘ Abb. 4.13) ergab keine Treffer. Eine dritte De-novo-Recherche nach verschiedenen Studientypen (◘ Abb. 4.13) erbrachte 11 Treffer (Buckner et al. 2016; Feingold 2015, 2016; Fox et al. 2011; Green et al. 2004; Kolliakou et al. 2015; Gill et al. 2015; Mané et al. 2015; Schaub et al. 2008; Schofield et al. 2006; Tyler et al. 2015). Diese Studien sind von unterschiedlicher Art (RCTs, Fallserien, Fallberichte) und Qualität.

Alle Studien dieses Abschnitts wurden von 2 Reviewern hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand der SIGN-Tools (Whiting et al. 2016) und ihres Evidenzgrades (OCEBM 2011) bewertet und in einer standardisierten Evidenztabelle erfasst. Die Konfidenz in die Evidenz wurde mit CERQual (Lewin et al. 2015) ermittelt. Die entsprechenden Materialien finden sich im Anhang dieser Expertise bzw. können im Internet eingesehen werden (dieses Material ist unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben).



◘ **Abb. 4.13** PRISMA-Diagramm der in der Aktualisierungsrecherche gefundenen und inkludierten systematischen Reviews und RCTs zum Thema „Cannabis und Selbstmedikation“

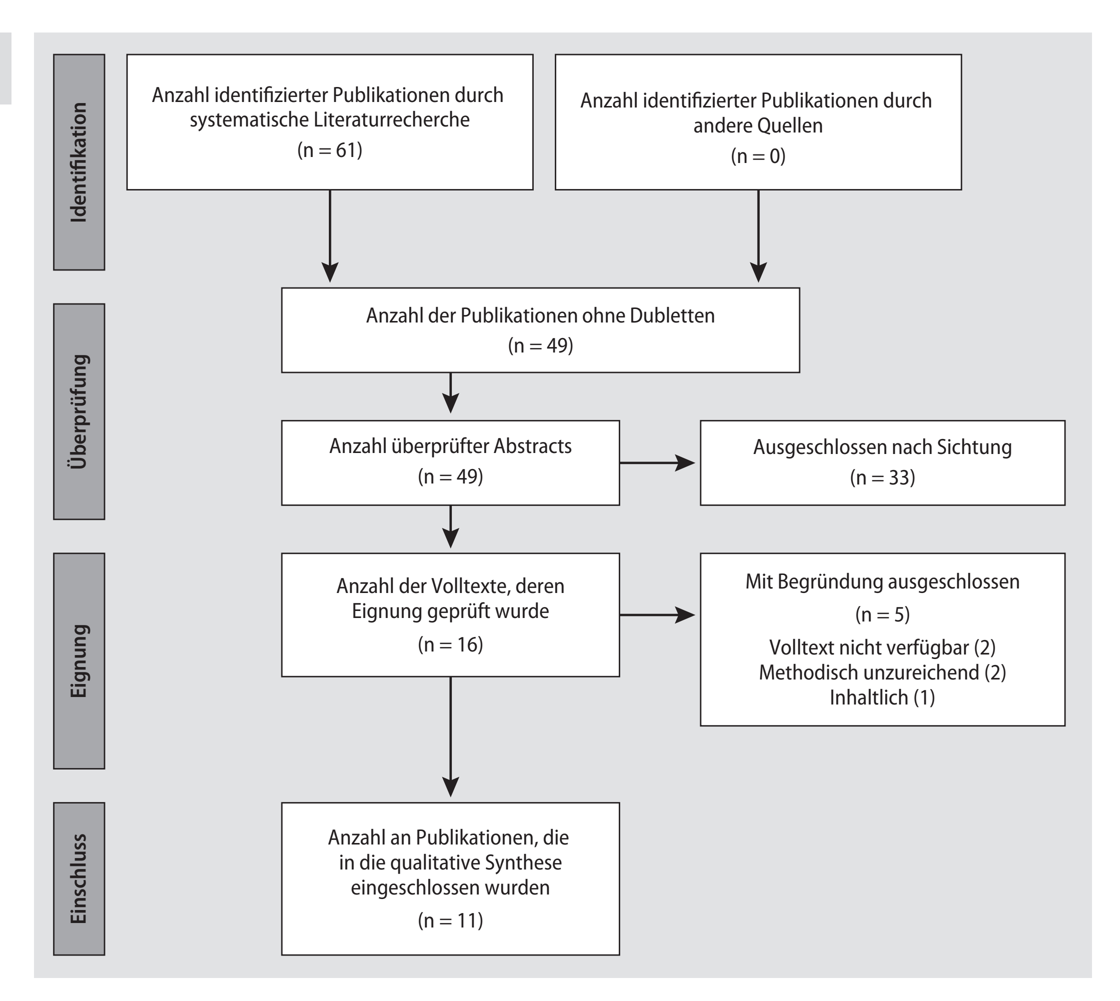


Abb. 4.14 PRISMA-Diagramm der in der De-novo-Literaturrecherche gefundenen und inkludierten Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und Selbstmedikation"

Darstellung der Evidenz

Eine Übersicht der analysierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Selbstmedikation" zeigt Tab. 4.11.

Systematische Reviews/Metaanalysen

Zum Themenbereich „Cannabis und Selbstmedikation" wurden im Rahmen der globalen Recherche 2 systematische Reviews identifiziert (Tab. 4.11).

Gomez Pérez et al. (2014)

Das systematische Review von Gomez Pérez et al. (2014) weist nach OCEBM (2011) einen Level 4 auf und hat gemäß SIGN (2015) eine niedrige methodische Qualität (–). Es beschäftigt sich mit den Gründen für den Cannabiskonsum von Psychosepatienten sowie deren subjektiv berichteten Effekten des Konsums. Hierfür wurden englische und spanische Studien recherchiert, die zwischen 1990 und 2012 auf Medline oder GoogleScholar veröffentlicht wurden. Insgesamt entsprachen n = 12 der 72 identifizierten Studien den Einschlusskriterien. Die Mehrheit der Studien untersuchte dabei hete-

Tab. 4.11 Tabellarische Übersicht der analysierten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und Selbstmedikation" (geordnet nach Evidenzgrad)

Selbstmedikation					
Studie	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Limitationen**	**Evidenz-grad**
Gomez Pérez et al. (2014)	SR	n* = 12 n** = 760	Konsummotive und subjektive Wirkungen des Cannabiskonsums bei Menschen mit psychotischen Störungen	Heterogene Patientengruppen in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Methodische Qualität der inkludierten Studien nicht nachvollziehbar	4
Buadze et al. (2012)	SR	n* = 6 n** = 97	Patientenaussagen über den Zusammenhang von Cannabiskonsum und der Entwicklung von psychotischen Störungen	Methode der Datenerhebung erlaubt keine empirischen Schlussfolgerungen (dient eher als Anregung für weiterführende Forschungsarbeiten)	5

* Anzahl inkludierter Studien; ** Gesamtzahl des Stichprobenumfangs; SR = systematisches Review

rogene Patientengruppen in unterschiedlichen Krankheitsstadien.

Es handelte sich überwiegend um Auswertungen von Interviews (meist offene Interviews, ein halbstrukturiertes Interview) oder Fragebögen. Die älteste eingeschlossene Studie war von 1991, die neueste von 2012. Die Gesamtstichprobe umfasst n = 760 Teilnehmer. Die häufigsten genannten bzw. von den Probanden bestätigten Konsumgründe waren gemäß der durchgeführten Auswertung von Gomez Pérez et al. (2014) die „Milderung von Dysphorie" (Zustimmung bzw. Nennung je nach inkludierter Studie zwischen 49% und 72%), „Entspannung" (zwischen 64% und 86%) und „soziale Zugehörigkeit bzw. Aktivität" (zwischen 37,8% und 81%). Ebenso relevant waren sowohl „Stimmungsverbesserung" (35,6–81%), als auch „High sein" (70–95%).

Die Gründe, die mit einer Selbstmedikation von Positivsymptomen psychischer Störungen in Verbindung gebracht werden können, waren dagegen eher in der Minderheit. So wurde beispielsweise nur in 2 Studien (Schofield et al. 2006; Schaub et al. 2008) von 11% bzw. 19% der Teilnehmer berichtet, dass sie Cannabis mit der Intention konsumierten, weniger Halluzinationen zu erleben. In einer weiteren, sehr kleinen Studie mit einem n = 5 (Goswami et al. 2004), berichteten 40% (2 von 3) der Befragten, dass sie Cannabis konsumierten, um die positiven Symptome ihrer Schizophrenie zu reduzieren.

Generell ist die Qualität der eingeschlossenen Studien kritisch zu betrachten. Die Studien sind teilweise alt, beruhen auf kleinen bis sehr kleinen Stichproben aus heterogenen Patientengruppen und sind hinsichtlich ihrer Methodik mangelhaft oder nicht ausreichend dargestellt. Gomez Pérez et al. (2014) greifen diese Problematik in der Diskussion ihrer Ergebnisse auf: Es gibt bislang nur sehr wenig qualitativ hochwertige Forschung auf diesem Gebiet, weshalb die Datenlage als mangelhaft bezeichnet werden muss.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das systematische Review weniger Daten und Ergebnisse zur Selbstmedikationshypothese des Cannabiskonsums liefert, sondern vielmehr Ansatzpunkte für weiterführende Forschung bietet.

Buadze et al. (2012)

Das systematische Review von Buadze et al. (2012) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad 5 auf und hat gemäß SIGN (2015) niedrige methodische Qualität (–). Untersucht wird die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen „Cannabiskonsum und

psychotischen Erkrankungen“ aus Sicht der Patienten. Es wurde eine PubMed-Literaturrecherche durchgeführt, welche jeweils verschiedene Schreibweisen bzw. Bezeichnungen von „Schizophrenie“ oder „Psychose“ mit „Cannabis“ und „subjective“, „perception“ etc. als Suchstring verwendete.

Von insgesamt n = 195 Studien konnten 6 Studien eingeschlossen werden. Die Literaturrecherche des systematischen Reviews berücksichtigte alle Publikationen, die bis einschließlich März 2012 veröffentlicht wurden. Die eingeschlossenen Studien stammen alle aus dem Zeitraum von 2008–2011. Die Gesamtzahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmer liegt bei n = 97. Auf welcher Anzahl von untersuchten Patienten die vorliegenden Studienergebnisse letztendlich beruhen, ist unklar.

Durch Selbstberichte in qualitativen und offenen Interviews berichteten die Teilnehmer der verschiedenen Studien ihre Gedanken über einen möglichen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und der Entwicklung einer Psychose. Die meisten Patienten sahen dabei keinen unmittelbaren Zusammenhang und bevorzugen eher eine multifaktorielle Begründung für die Entwicklung ihrer Störung. Sie attribuierten die Psychose meist mit externen Faktoren, wie z. B. Stress, familiären Problemen oder sozialem Druck. Die Datenlage ist allerdings nicht eindeutig, zumal die untersuchten Gruppen höchst heterogen waren (z. B. hinsichtlich Alter, Diagnose, Konsumverhalten und -geschichte). Einige Patienten trafen Aussagen, welche die Selbstmedikationshypothese zu unterstützen schienen, z. B.:

> … The scenario is this: You first go crazy and then you start to smoke. It’s not the origin … it is rather that you try to medicate yourself … (Buadze et al. 2010).

Die Daten der ausgewerteten Übersichtsarbeit von Buadze et al. (2012) erlauben jedoch keine kausalen Schlussfolgerungen, sondern sollten eher als explorative Recherche nach potenziell relevanten Forschungsansätzen verstanden werden.

Longitudinal- und Querschnittstudien sowie andere Studientypen

Im Rahmen der De-novo-Recherche wurden 11 weitere Arbeiten (Buckner et al. 2016; Feingold 2015, 2016; Fox et al. 2011; Green et al. 2004; Kolliakou et al. 2015; Gill et al. 2015; Mané et al. 2015; Schaub et al. 2008; Schofield et al. 2006; Tyler et al. 2015) gefunden. Die Arbeiten von Green et al. (2004), Schaub et al. (2008) und Schofield et al. (2006) wurden auch in das Review von Gomez Pérez et al. (2014) aufgenommen und nur sehr knapp ausgewertet. Aus diesem Grund sollen die 3 Arbeiten im Folgenden nochmals ausführlicher dargestellt werden (◘ Tab. 4.12).

Buckner et al. (2013)

Die Studie von Buckner et al. (2013) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad 2 auf und hat gemäß SIGN (2015) eine sehr gute methodische Qualität (++). Diese Fall-Kontroll-Studie untersuchte in einem zusätzlichen Experiment, wie sich das Verlangen nach Cannabis bei sozial ängstlichen Konsumenten verändert, wenn sie sich in einer sozialen Interaktion befinden. Aus den Antworten eines groß angelegten Screenings von 2009–2011 wurden diejenigen Probanden kontaktiert, die angegeben hatten, aktuell (d. h. in den vergangenen 3 Monaten) Cannabis zu konsumieren. Zusätzlich wurden sie darum gebeten, mindestens 24 Stunden vor dem Experiment kein Cannabis zu konsumieren. Die finale Stichprobe bestand aus n = 82 Personen (70,7% Frauen; Durchschnittsalter 20,0 Jahre, SD = 3,7). Es wurde sowohl der aktuelle Diagnosestatus (gemäß DSM-IV) und das Konsumverhalten für Cannabis und andere Substanzen als auch die individuellen Angstwerte – Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) and Social Phobia Scale (SPS), entwickelt von Mattick und Clarke (1968) – erfasst. Die Probanden wurden zufällig (computergesteuert; gematcht nach Konsumverhalten, Geschlecht, sozialer Ängstlichkeit) auf 2 verschiedene Versuchsgruppen von jeweils n = 41 Personen verteilt.

In der Versuchsgruppe bat man die Probanden darum, vor einem Versuchsleiter zu sprechen und dabei einen „möglichst guten Eindruck“ auf diesen zu machen. Um die Angst zu steigern, wurde den

Tab. 4.12 Tabellarische Übersicht der analysierten Longitudinal- und Querschnittstudien zum Thema „Cannabis und Selbstmedikation“ (geordnet nach Evidenzgrad)

Selbstmedikation					
Autoren	**Studien-typ**	**Anzahl**	**Thematische Schwerpunkte**	**Zeitraum der Nachuntersuchung**	**Evidenz-grad**
Buckner et al. (2013)	FKS	n** = 82	Veränderung von Cannabis-Craving bei sozial ängstlichen Konsumenten während einer sozialen Interaktion	nicht durchgeführt	2
Feingold et al. (2016)	LS	n** = 34.653	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Angststörungen	3 Jahre	2
Fox et al. (2011)	LS/IS	n** = 205	Zusammenhang zwischen Konsummotiven und zukünftigem Konsumverhalten bei Schülern	1 Jahr	2
Feingold et al. (2015)	LS	n** = 34.653	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und affektiven Störungen	3 Jahre	3
Green, Kavanagh und Young (2004)	FKS	n** = 45	Konsummotive für Cannabis von männlichen Psychosepatienten	4 Wochen	3
Kolliakou et al. (2015)	LS	n** = 50	Veränderung von Konsummotiven für Cannabis bei Patienten mit einer ersten psychotischen Episode	1 Jahr	3
Gill et al. (2015)	FS	n** = 24	Motive für den Cannabiskonsum bei Jugendlichen mit einem hohen Psychoserisiko	nicht durchgeführt	4
Mané et al. (2015)	FKS	n** = 48	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Psychosen	nicht durchgeführt	4
Schaub, Fanghaenel und Stohler (2008)	FKS	n** = 36	Konsummotive für Cannabis von Schizophreniepatienten	nicht durchgeführt	4
Schofield et al. (2006)	FS	n** = 101	Cannabis-Konsummotive von Psychose-Patienten	nicht durchgeführt	4
Tyler et al. (2015)	FS	n** = 24	Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Bipolarer Störung	nicht durchgeführt	4

** Stichprobenumfang; FKS = Fallkontrollstudie; FS = Fallstudie; IS = Interventionsstudie; LS = Longitudinalstudie

Patienten darüber hinaus gesagt, dass sie währenddessen gefilmt würden. Die Kontrollgruppe wurde aufgefordert, selbstständig einen Artikel einer Zeitschrift zu lesen. Auch hier wurde den Versuchspersonen gesagt, dass sie dabei gefilmt werden. Sowohl die Werte für Angst als auch die Stärke des Cannabis-Cravings wurden im Laufe der Untersuchung jeweils 4-mal erfasst: Zur Basiserhebung, nach der Einweisung in die Aufgabe, 2 Minuten nach Beginn der Aufgabe und unmittelbar nach Beendigung der

Aufgabe. Für die Cannabis-Craving-Werte wurde eine visuelle, analoge Skala von 0–11 verwendet. Die jeweilige Ausprägung der Angst wurde anhand der „Subjective Units of Distress" (entwickelt von J. Wolpe, 1968) erfasst.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Leseaufgaben bei Cannabiskonsumenten statistisch signifikant weniger Angst auslösen als soziale Interaktionsaufgaben. Es konnte in der Studie auch gezeigt werden, dass das Verlangen nach Cannabis innerhalb der Versuchsgruppe von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 2 deutlich stärker zunahm als in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war spezifisch für Cannabis und zeigte sich nicht beim Verlangen nach Alkohol oder Tabak. Die Autoren interpretieren Cannabiskonsum deshalb als mögliche Coping-Strategie von Menschen mit sozialer Ängstlichkeit.

Feingold et al. (2016)

Die Studie von Feingold et al. (2016) ist eine longitudinale Kohortenstudie von akzeptabler methodischer Qualität (+) gemäß SIGN (2015) mit Evidenzgrad 2 (OCEBM 2011). Die Publikation beschäftigt sich mit 2 Fragestellungen: Zum einen wurden die Assoziationen von Cannabiskonsum zu Beginn der Studie und der Entstehung von Angststörungen im Follow-up, zum anderen der Zusammenhang zwischen Angststörungen zu Beginn der Studie und neu aufgetretenem Cannabiskonsum während des Follow-up untersucht.

Die analysierten Daten stammten aus der NESARC-Studie (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions), die in den Jahren 2000–2001 und 2001–2002 in den USA durchgeführt wurde. Die Stichprobengröße der NESARC-Studie betrug 34.653 Probanden, die Länge des Follow-up 3 Jahre. Es wurden zahlreiche Variablen als mögliche Störfaktoren identifiziert und die Ergebnisse mit einbezogen, unter anderem Geschlecht, Alter, Bildung und weiterer Substanzmissbrauch.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Cannabiskonsum nicht mit dem vermehrten Auftreten von Angststörungen im Follow-up assoziiert ist [OR = 1,12; 95% KI: 0,63–0,98] (s. auch ► Abschn. 3.7). Schwerer Cannabiskonsum war mit dem Auftreten von sozialen Phobien assoziiert, allerdings waren die Zusammenhänge nach Berücksichtigung möglicher konfundierender Variablen wesentlich geringer (OR = 1,98; 95% KI: 0,99–1,98). Zusätzliche Analysen zeigten, dass Assoziationen zwischen täglichem und fast täglichem Cannabiskonsum und darauffolgenden sozialen Phobien eher bei älteren Erwachsenen (OR = 2,83; 95% KI: 1,26–6,35) als bei jüngeren Erwachsenen bestanden (OR = 1,76; 95% KI: 0,44–6,98). Cannabisbezogene Störungen hingegen waren eher bei jüngeren (OR = 2,45; 95% KI: 1,19–5,06) als bei älteren (OR = 1,38; 95% KI: 0,58–3,25) Erwachsenen mit dem Auftreten von sozialen Phobien assoziiert.

Angststörungen waren nicht mit zukünftigem Cannabiskonsum (OR = 1,03; 95% KI: 0,62–1,69) oder cannabisbezogenen Störungen (OR = 0,68; 95% KI: 0,41–1,14) assoziiert, eine Ausnahme stellten Panikstörungen dar (OR = 2,2; 95% KI: 1,15–4,18) (s. auch ► Abschn. 3.7). Feingold et al. (2016) interpretierten das Ergebnis, dass Menschen mit einer primären Panikstörung (zur Baseline-Erhebung) im Follow-up mehr Cannabis konsumierten im Sinne der Selbstmedikationshypothese. Eine reverse Kausalität kann ausgeschlossen werden, da die Autoren nach primär vorliegendem Cannabiskonsum bzw. Cannabisabhängigkeit kontrolliert hatten.

Es wird von den Autoren vorgeschlagen, dass die Selbstmedikationshypothese an einzelnen, präzisen Diagnosen geprüft werden sollte. Die Arbeit kann aufgrund ihrer Methodik als vertrauenswürdig eingestuft werden. Zudem ist besonders die große und repräsentative Stichprobe eine Stärke dieser Publikation.

Fox et al. (2011)

Die Studie von Fox et al. (2011) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad 2 auf und hat gemäß SIGN (2015) gute methodische Qualität (+).

Diese Interventionsstudie untersucht Schüler der 9.–12. Highschool-Klassen aus Seattle, Washington und randomisiert sie entweder zu einer motivationalen Kurzintervention (2 Sitzungen; MET) oder zu einer Kontrolle, die Informationen vermittelt bekam.

Die Forschungsgruppe prüfte, inwiefern Konsummotive Auskunft über den zukünftigen Konsum und damit verbundene Probleme geben kön-

nen. Insgesamt wurden n = 619 Schüler rekrutiert, von denen letztendlich n = 205 an der Untersuchung teilnahmen. Das Einschlusskriterium war Cannabiskonsum an mindestens 9 von 30 Tagen (Selbstaussagen der Schüler).

In der Studie wurde zunächst das Konsumverhalten (Alkohol, Cannabis und andere Drogen) der Teilnehmer erfasst. Des Weiteren wurden die Probanden sowohl auf internalisierte als auch externalisierte Verhaltensstörungen sowie eine Cannabisabhängigkeit (gemäß DSM-IV) getestet. Das „Marijuana Problem Inventory" (entwickelt von White und Labouvie, 1989) kam zum Einsatz, um zu erfassen, welche Probleme die Befragten durch den Cannabiskonsum erlebten. Abschließend wurden die Konsumgründe der Schüler erfragt, wobei auf das „Marijuana Motives Measure" (Simons et al. 1998) zurückgegriffen wurde. Dieses unterteilt die Konsumgründe für Cannabis in 5 große Hauptkategorien:

- „enhancement" (im Sinne von „Spaß am Konsum"),
- „coping",
- „conformity",
- „social" und
- „expansion".

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass das Motiv des „Cannabiskonsums zur Bewältigung negativer Affekte" die Anzahl der cannabisbedingten Probleme und der Abhängigkeitssymptome vorhersagten (nach Kontrolle von Alter, Geschlecht, Dauer und Frequenz des Cannabiskonsums sowie internalisierender und externalisierender Probleme). Das Konsummotiv „enhancement" wies als einziges der 5 oben genannten Motive keinen Zusammenhang mit zukünftigem problematischem Konsumverhalten bzw. Problemen des Konsums auf.

Dies bedeutet, dass lediglich diejenigen Personen, die aus Spaß („enhancement") Cannabis konsumierten, in der Nachuntersuchung keine Probleme mit ihrem Konsumverhalten hatten. Alle anderen der oben genannten Konsumgründe sagen dementsprechend ein späteres problematisches Konsumverhalten bzw. Probleme im Zusammenhang mit dem Konsum voraus.

Feingold et al. (2015)

Die Longitudinalstudie von Feingold et al. (2015) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad 3 auf und verfügt gemäß SIGN (2015) über eine akzeptable methodische Qualität (+). Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und später einsetzender Depression bzw. bipolaren Störungen. Sie prüft im Umkehrschluss dazu aber auch, ob eine vorausgehende Depression bzw. bipolare Störung Anlass für den Beginn des Cannabiskonsums sein kann (s. ► Abschn. und ► Abschn. 4.5).

Die Studie basiert auf dem Datensatz der NESARC-Studie (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions; Grant et al. 2003; Grant und Kaplan 2005), die in den Jahren 2000/2002 in den USA durchgeführt wurde. Die Stichprobengröße der NESARC-Studie betrug 34.653 Probanden, die Länge des Follow-up 3 Jahre. Es wurden zahlreiche Variablen als mögliche Störfaktoren identifiziert und bei den statistischen Analysen kontrolliert. Der Datensatz wird als repräsentativ für die USA betrachtet, wobei lediglich Personen ab 18 Jahren Teil der Datenerhebung waren.

Die Forschungsgruppe untersuchte die oben genannten Zusammenhänge unter Berücksichtigung der jeweiligen Konsumintensität von Cannabis. Um eine reverse Kausalität auszuschließen, wurden jeweils die Personen von der Auswertung ausgeschlossen, die bereits zur Baseline-Erhebung die zu untersuchenden Eigenschaften aufwiesen. Sollte z. B. untersucht werden, ob der Konsum von Cannabis eine Depression auslösen kann, so wurden alle Personen ausgeschlossen, die zur Baseline-Erhebung eine Lebenszeitprävalenz für eine Depression aufwiesen.

Die Studienergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zwischen dem primären Konsum von Cannabis und dem späteren Eintreten einer depressiven Störung (s. ► Abschn. 3.7). Unter Einbezug möglicher konfundierender Variablen (Alter, Geschlecht, Bildungstand und weiterer Substanzmissbrauch) wurden keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen Cannabiskonsum und einer Major Depression zum 3 Jahre späteren Zeitpunkt der Nachuntersuchungen gefunden (OR = 1,06; 95% KI: 0,76–1,49). Es wurde jedoch

ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Major Depression und dem Beginn des Cannabiskonsums in den folgenden 3 Jahren gefunden (korrigierte OR = 1,72; 95% KI: 1,1–2,69), was als Unterstützung der Selbstmedikationshypothese gedeutet werden kann.

Keiner der Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und bipolarer Störung kann nach Kontrolle von konfundierenden Variablen als statistisch signifikant bezeichnet werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass der Studie keine Daten über die Art des Konsumverhaltens zwischen Baseline und Follow-up zur Verfügung standen. Es ist also nicht klar, wie intensiv der Cannabiskonsum nach einer einsetzenden Depression ist.

Green et al. (2004)

Die Publikation von Green et al. (2004) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad von 3 auf und hat gemäß SIGN (2015) akzeptable methodische Qualität (+).

Die Fall-Kontroll-Studie untersucht die Motive für den Cannabiskonsum von männlichen Patienten mit einer psychotischen Erkrankung (DSM-IV-Diagnosen: 66,7% Schizophrenie, 24,4% schizoaffektive Störung) und vergleicht diese mit den Konsummotiven von gesunden Männern. Das Studiendesign umfasste eine Befragung und 4 Nachbefragungen nach jeweils einer Woche. Insgesamt konnten n = 45 Psychosepatienten in die Untersuchung eingeschlossen werden, welche über klinisches Personal akquiriert wurden. Da sich schnell herausstellte, dass nur sehr wenig geeignete Frauen gefunden werden konnten, wurde die Untersuchung auf männliche Teilnehmer eingegrenzt. Die Kontrollgruppe wurde über Radio- und Printwerbung rekrutiert. Die Kriterien für den Einschluss setzten ein Alter von 18–55 Jahren sowie einen Cannabiskonsum von mindestens 3 „Cones“ pro Woche für mindestens einen Monat innerhalb der vergangenen 3 Monate voraus. Die Kontrollgruppe wurde anhand des Alters gematcht.

Mit Hilfe eines strukturierten Interviews wurde zunächst der Zeitpunkt des letzten Konsums (jeweils alleine und in Gesellschaft) abgefragt. Darauf bezugnehmend sollten die Befragten die jeweiligen Konsumgründe angeben: die aus dem Konsum folgenden positiven und negativen Erfahrungen, die Wahrscheinlichkeit dafür, dass der wichtigste Effekt eintritt, die Stärke dieser Effekte und ob die Effekte innerhalb von 5 Minuten eintreten. Mittels verschiedener Checklisten und Interviews wurden die Daten zum individuellen Cannabiskonsum und zur Lebenszufriedenheit erfasst. Des Weiteren wurden demographische Informationen und die individuelle Behandlungshistorie erfragt. Die Aussagen über die Konsumgründe und -effekte waren Grundlage für die Bildung von Kategorien.

Die erhobenen Daten der Studie wurden anschließend durch andere, „verblindete“ Studienmitarbeiter den einzelnen Codes zugeordnet. Die 5 Hauptkategorien für positive Effekte und Konsumgründe lauteten: „active enhancement“, „self-regulation“, „addiction“, „perceptual change“ und „self-medication“. Ein modifiziertes Kodierungssystem, bestehend aus 17 Codes, wurde verwendet, um negative Effekte des Cannabiskonsums zu erfassen.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Patienten gegenüber den gesunden Studienteilnehmern höhere Werte in der „Schwere der Abhängigkeit“ (Lebenszeit und in den vergangenen 3 Monaten) hatten. Die Häufigkeit der Konsumtage war dagegen sowohl zur Basiserhebung als auch im Follow-up geringer als bei der Kontrollgruppe. Die Psychosepatienten nutzten Cannabis nicht so häufig zur Entspannung wie die gesunden männlichen Konsumenten. Nur 2,2% der befragten Patienten und 34% der Kontrollgruppenteilnehmer gaben „Entspannung“ als Konsummotiv an. Die häufigsten Nennungen fanden sich bei den Patienten zu „social activity“ (37,8%), „mood alteration“ (35,6%) und „anxiety/depression“ (26,7%). Die häufigsten Konsumgründe in der Kontrollgruppe waren „Entspannung“ (34%) und „social activity“ (49%).

Kein Patient hat zur Basiserhebung angegeben, Cannabis wegen seiner psychotischen Symptome zu konsumieren, in der Nachuntersuchung waren es 4,4% der Patienten. Diese Zahlen sprechen eher gegen eine Selbstmedikation von psychotischen Symptomen. Es zeigt sich jedoch, dass in einer Teilgruppe der befragten Patienten negatives Befinden, d. h. schlechte Stimmung, Ängstlichkeit, Depression, Anlass für den Cannabiskonsum waren und eventuell im Sinne einer Selbstmedikation konsumiert wurde.

Es sollte beachtet werden, dass die Stichprobe relativ klein war. Von den Autoren wurde noch einschränkend angegeben, dass die Gefahr eines Selektionsbias durch das Klinikpersonal bestanden hätte. Des Weiteren wurden nur Männer befragt, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt bzw. auf Männer begrenzt. Zudem war der Zeitraum des Follow-up mit 4 Wochen sehr kurz. Es ist zu bedenken, dass es sich bei diesen Daten um Selbsteinschätzungen handelt.

Kolliakou et al. (2015)

Die Longitudinalstudie von Kolliakou et al. (2015) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad von 3 auf und hat gemäß SIGN (2015) eine akzeptable methodische Qualität (+).

Die Studie untersucht die Cannabiskonsummotive und deren Veränderung innerhalb von 3 bzw. 12 Monaten bei Psychosepatienten in der ersten psychotischen Episode. Es konnten die Daten von n = 50 Patienten (Baseline-Erhebung), n = 26 Patienten (Follow-up nach 3 Monaten) bzw. n = 25 Patienten (Follow-up nach 12 Monaten) für die Analyse herangezogen werden. Diese Patienten hatten ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren (Median = 25) und gemäß ICD-10 (vgl. z. B. Dilling et al. (2010) eine erste psychotische Episode. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorliegen von positiven psychotischen Symptomen über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen.

Zu jedem der 3 Zeitpunkte der Studie wurde mittels Selbstbericht erfasst, ob und in welchem Ausmaß die Patienten aktuell Cannabis konsumierten. Zudem wurde die „Reasons for Use Scale“ (entwickelt von Spencer et al., 2002) verwendet, um die Konsummotive zu jedem Zeitpunkt der Datenerhebung zu ermitteln. Diese umfasst 26 Items auf einer fünfstufigen Skala: „never“ (0) bis „always“ (4). Aus den einzelnen Items gehen 5 übergeordnete Motive hervor: „enhancement“, „social motives“, „coping with unpleasant affect“, „conformity and acceptance“ sowie „relief of positive symptoms and side effects“. Ein zusätzlicher Urintest sollte überprüfen, ob das angegebene Konsumverhalten der Patienten bestätigt werden konnte.

Es wurde geprüft, ob und wie sich die Durchschnittswerte der einzelnen Konsummotive über die Zeit veränderten. Durch t-Tests wurden spezifische Unterschiede unter den einzelnen Kategorien geprüft.

Prinzipiell waren die Werte aller Konsummotive zur Baseline-Erhebung höher als im 3- bzw. 12-monatigem Follow-up. Die Kategorie „enhancement“ hatte höhere Werte (Durchschnitt: 3,1) als „relief of positive symptoms and side effects“ (Durchschnitt 1,5; $t = 7{,}9$; $p < 0{,}001$) oder „coping with unpleasant affect“ (2,5; $t = 8{,}7$, $p < 0{,}001$). Die Ergebnisse der Follow-ups führten zu ähnlichen Ergebnissen.

Zusammengefasst schließt sich diese Studie anderen Arbeiten an, welche „enhancement“ und „alleviation of dysphoria“ als die relevantesten Konsumgründe sowohl bei Psychosepatienten als auch bei gesunden Versuchspersonen beschreiben (Gomez Pérez et al. 2014).

In der Diskussion dieser Arbeit sind einige interessante Aspekte zu finden: So wird beispielsweise erwähnt, dass die Stärke der psychotischen Symptome mehr berücksichtig werden sollte, da Patienten mit schwachen Symptomen möglicherweise eher die „Freude am Konsum“ schätzen und Patienten mit starken Symptomen eher im Sinne einer Selbstmedikation konsumierten, beispielsweise um weniger Halluzinationen zu erleben. Des Weiteren könnte die Art der eingesetzten Medikation Auswirkungen auf die jeweiligen Konsummotive haben.

Gill et al. (2015)

Die Studie von Gill et al. (2015) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad von 4 auf und hat gemäß SIGN (2015) eine akzeptable methodische Qualität (+).

Sie untersuchte n = 24 jugendliche Cannabiskonsumenten (Durchschnittsalter: 20,9 Jahre, Standardabweichung [SD] = 3,8; 75% männlich) mit einem hohen Erkrankungsrisiko für eine psychotische Erkrankung. Es wurden Konsummotive erfasst, und die Selbstmedikationshypothese sollte geprüft werden, indem man das Konsummotiv „symptom relief“ mit der aktuellen Stärke der Symptome in Verbindung setzt.

Ein Einschlusskriterium war mindestens eine „Episode von Cannabiskonsum“ innerhalb der letz-

ten 30 Tage. Zu Beginn wurde das Konsumverhalten für Cannabis und andere Substanzen erfasst. Mit Hilfe der „Reasons for Use Scale" dokumentierte man anschließend die individuellen Konsummotive. Dieser Fragebogen umfasst 26 Items in Form einer 5-stufigen Likert-Skala: 0 (almost) never – 4 (almost) always. Aus den 26 Items werden 5 Kategorien gebildet („enhancement", „social motive", „coping with unpleasant affect", „conformity and acceptance", „relief of positive symptoms and side effects"). Die Versuchspersonen wurden darüber hinaus auf prodromale Symptome getestet, und die Werte für physische Anhedonie und Angst wurden erfasst. Für die Datenanalyse wurden die Mittelwerte der 5 Hauptkategorien der „Reasons for Use Scale" gebildet. Diese wurden sowohl mit den demographischen Daten als auch mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen in Verbindung gebracht.

Die Studie ermittelt „enhancement" (Schnitt: 2,6 von maximal 4,0) und „social motives" (1,2) als die häufigsten Konsummotive. „relief of positive symptoms and side effects" (0,2) wird selten als Konsumgrund genannt. Es wird weiterhin kein Zusammenhang zwischen der Symptomstärke und der Ausprägung von „relief of positive symptoms" gefunden.

Zwar bietet die Studie einen neuen Ansatz, da hier erstmals eine vollkommen neue Patienten- bzw. Personengruppe befragt wird; die Stichprobe ist jedoch so klein, dass die beschriebenen Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten. Der Zusammenhang zwischen Symptomstärke und der Ausprägung von Selbstmedikation als Konsummotiv ist ein interessanter Aspekt, den auch Kolliakou et al. (2015) in ihrer Diskussion aufgreifen. Es ist jedoch zu vermuten, dass dieser relevanter für diejenigen Patienten ist, die bereits mindestens eine erste psychotische Episode erleben oder bereits hinter sich haben, und nicht, wie im Fall dieser Studie, noch vor dem Krankheitsbeginn stehen.

Mané et al. (2015)

Die Fall-Kontroll-Studie von Mané et al. (2015) hat gemäß OCEBM (2011) einen Evidenzgrad von 4 und ist nach SIGN (2015) von akzeptabler Qualität (+).

Die Studie untersuchte Gründe für den Cannabiskonsum bei Cannabis konsumierenden Gesunden und Cannabis konsumierenden Patienten mit einer ersten psychotischen Episode (First-Episode Psychosis; FEP) (DSM-IV-Kriterien). Letztere werden auch mit nicht Cannabis konsumierenden FEP-Patienten hinsichtlich klinischer und soziodemographischer Variablen (Alter, Geschlecht, Erkrankungsalter, psychotische Symptomatik) verglichen. Unter n = 119 FEP-Patienten waren n = 48 Cannabiskonsumenten (d. h. mindestens wöchentlicher Konsum in den letzten 6 Monaten). Dementsprechend wurden zusätzlich n = 48 nach Alter und Geschlecht gematchte nicht psychiatrisch auffällige Konsumenten für die Kontrollgruppe akquiriert. Klinische (Erkrankungsalter, Zeitraum bis zur Behandlung, Symptomatik) und soziodemographischen Daten sowie das Cannabiskonsumverhalten (Frequenz, Historie etc.) wurden erfasst. Die Konsumgründe der Probanden wurden mit dem Fragebogen von Dixon et al. (1991) ermittelt. Dieser umfasst 15 Items (dichotom, „yes/no") zum Selbstbericht über die persönlichen Konsummotive.

Die wesentlichen Studienergebnisse sind folgende:

- Die Cannabis konsumierenden FEP hatten einen früheren Krankheitsbeginn als nicht Cannabis konsumierende FEP.
- Eine Untergruppe der FEP-Patienten berichtete, dass sie Cannabis konsumierte, um „weniger Halluzinationen zu erleben" und „ihr Misstrauen zu lindern" (12,5% der Cannabis konsumierenden FEP-Patienten, 0% der nicht-psychotische Cannabis konsumierenden Kontrollgruppe, $\chi^2 = 6{,}40$, p = 0,01).
- Ein weiterer Konsumgrund, der von fast 1/3 der befragten Cannabis konsumierenden FEP-Patienten angegeben wurde, war das „Sortieren der eigenen Gedanken" (29,2% der Cannabis konsumierenden FEP-Patienten, 10,4% der nicht-psychotischen Cannabis konsumierenden Kontrollpersonen; $\chi^2 = 5{,}32$, p = 0,02).

Diese Angaben stützen die Selbstmedikationshypothese. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die Stichprobe der Studie klein ist. Durch die retrospektive Befragung nach den eigenen Konsummoti-

ven besteht die Gefahr eines „Recall-Bias". Konsummuster (Häufigkeit, Frequenz, Stärke) und Konsumform der Befragten wurden nicht erfasst.

Schaub et al. (2008)

Die Studie von Schaub et al. (2008) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad von 4 auf und ist nach SIGN (2015) von akzeptabler methodischer Qualität (+).

Die Fall-Kontroll-Studie untersuchte die Konsumgründe von ambulanten Schizophreniepatienten, welche mit Antipsychotika (Risperidon: n = 5; Olanzapin: n = 9; Quetiapin: n = 8; Amisulprid: n = 5; Aripiprazol: n = 2; Clozapin: n = 7) behandelt wurden, und verglich diese mit einer gesunden Kontrollgruppe von Psychologiestudenten (nach Alter, Geschlecht und Konsumverhalten gematcht). Insgesamt n = 36 Patienten (91,7% männlich, durchschnittlich 30,4 Jahre, SD = 6,8) und n = 36 Kontrollpersonen wurden zunächst zu ihren demographischen Daten sowie ihrem Konsumverhalten befragt. Letzteres wurde in die 3 Hauptkategorien „moderate" (einmaliger Konsum – wöchentlicher Konsum), „weekly" (wöchentlicher Konsum – täglicher Konsum) und „daily" (täglicher Konsum) untergliedert. Im Anschluss füllten die Befragten einen Fragebogen mit 15 Items („yes/no") aus, in welchem sie die Gründe für ihren Cannabiskonsum angeben sollten. Die Patientengruppe wurde darüber hinaus dazu befragt, ob Cannabis benutzt wurde, um die „Nebenwirkungen der Medikation" zu lindern und/oder ob sie „weniger Halluzinationen" haben, wenn sie Cannabis konsumieren.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Patienten mit einer Schizophrenie vorgegebenen Konsummotiven etwas häufiger zustimmten als die Kontrollgruppe (Patienten: 7,67, SD = 3,53; Studenten: 5,08, SD = 2,82, t = 2,163, p <0,05). Über alle Konsumfrequenzen hinweg unterschieden sich die Patienten lediglich bei dem Item „Langeweile reduzieren" von den Kontrollpersonen (χ^2 = 9,455, p <0,05). Lediglich 8,3% (n = 3) der Patienten stimmten der Aussage zu, dass sie Cannabis konsumierten, um die „Nebenwirkungen der Medikation zu mildern". Dagegen bestätigten immerhin 19,3% (n = 7), dass sie mit Hilfe von Cannabis „weniger Halluzinationen" hätten.

Die Studie verfügte über eine kleine Stichprobe, und die Vergleichsgruppe ist soziodemographisch (v. a. Bildungsstand) mit der Patientengruppe nicht vergleichbar. Es ist möglich, dass durch eine größere Stichprobe Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen aufgetreten wären. Es wäre zu überprüfen, ob eine große Stichprobe, die ihre Konsummotive frei nennen darf, zu einem vergleichbaren Ergebnis führt.

Schofield et al. (2006)

Die Arbeit von Schofield et al. (2006) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad von 4 auf und hat nach SIGN (2015) akzeptable methodische Qualität (+).

Sie beschäftigt sich mit den Cannabiskonsummustern von Psychosepatienten. Zusätzlich wurde untersucht, ob Cannabis gezielt konsumiert wurde, um die Nebenwirkungen der Psychosemedikation abzumildern. Insgesamt n = 101 Psychosepatienten (Diagnose: Schizophrenie bzw. schizoaffektive Störung) haben an den Interviews teilgenommen. Das Durchschnittsalter lag bei 25 Jahren. 61% der Probanden bezogen zum Studienzeitpunkt Krankengeld und 89% der Studienteilnehmer waren alleinstehende Männer.

Zunächst wurde das jeweilige Konsumverhalten der Teilnehmer erfasst, d. h. letzter Konsum, Häufigkeit des Konsums in der Vergangenheit, Menge des wöchentlich konsumierten Cannabis und die Konsummethode. Anschließend wurde die aktuelle Medikation der Teilnehmer erhoben (Name, Dosis, Einnahme nach Vorschrift, tägliche Selbstmedikation). In einem Fragebogen, bestehend aus 25 Items, wurden die Gründe für den Drogenkonsum von Schizophreniepatienten erfasst (entwickelt von Dickson et al., 1991). Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde erfasst, welche subjektiven Nebenwirkungen die Patienten der Medikation zuschreiben und wie sehr sie diese Nebenwirkungen belasten. Anschließend sollten sie angeben, ob sie Cannabis oder Alkohol konsumierten, um diese Nebenwirkungen zu lindern („yes/no/unsure"). Zum Abschluss gaben die Befragten an, wie häufig sie positive bzw. negative Effekte durch den Konsum von Cannabis wahrnahmen (z. B. „helps me sleep – always/often/usually/sometimes/never").

Die erhobenen Daten der Selbstberichte wurden in einer deskriptiven Analyse ausgewertet. Die Ergebnisse waren wie folgt:

- Den häufigsten Einsatz im Sinne einer Bewältigung der Nebenwirkungen fand Cannabis bei „innerer Unruhe" (47%) und „Schlafstörungen" (43%). Des Weiteren diente der Konsum zum „Lösen von Muskelverspannungen" (31%), um der „Gefühlsarmut" entgegenzuwirken (25%), bei „Träumen und Albträumen" (22%), bei „Energiemangel" (22%) und auch gegen „Zittern" (22%).
- Die allgemeinen Konsumgründe der Patienten waren: „Entspannung" (86%), „soziale Aktivität" (79%), „Langeweile reduzieren" (58%), „Schlaf verbessern" (49%).
- Im Vergleich dazu berichteten weniger Patienten, dass sie durch Cannabis die „Nebenwirkungen der Medikation" linderten (15%) oder die „Positivsymptome der Psychose" reduzieren wollten (11% „Reduktion von Stimmenhören", 8% „Reduktion von Paranoia").

Es sollte bedacht werden, dass diese Studie fast ausschließlich auf retrospektiven Angaben männlicher Patienten basiert. Ebenso gibt es keine Kontrollgruppe gesunder Konsumenten.

Tyler et al. (2015)

Die Studie von Tyler et al. (2015) weist nach OCEBM (2011) einen Evidenzgrad von 4 auf und ist nach SIGN (2015) von akzeptabler methodischer Qualität (+).

Die Fallstudie aus Großbritannien untersuchte den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und der Symptomatik einer bipolaren Störung im Alltag der Probanden. Hierfür wurden n = 29 Patienten mit einer bipolaren Störung (Typ I oder II) gemäß DSM-IV (APA 2000) rekrutiert. Ihnen wurden jeweils ein Tagebuch und eine digitale Armbanduhr übergeben. In den folgenden 6 Tagen erhielten die Versuchspersonen 10-mal täglich, zu unvorhersehbaren Zeiten, ein Signal über die Armbanduhr, welches sie dazu aufforderte, das Tagebuch auszufüllen.

Die Versuchsgruppe bestand zu 2/3 aus Männern. Das Durchschnittsalter lag bei 37,1 Jahren (SD = 12,6). Zum Zeitpunkt der Untersuchung durfte sich der Proband nicht in einer manischen bzw. depressiven Episode befinden. Innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Untersuchungszeitraum musste der Proband mindestens 2-mal wöchentlich Cannabis konsumiert haben und dies in mindestens 6 der 12 vergangenen Wochen. Um in die Auswertung eingeschlossen zu werden, sollten innerhalb der 6 Untersuchungstage mindestens 20 Einträge getätigt werden. Dies führte dazu, dass nur n = 24 Probanden für die Auswertung berücksichtigt werden konnten. Die positiven sowie negativen affektiven Werte wurden anhand von 10 Items auf einer 7-stufigen Likert-Skala erfasst. Mittels der gleichen Methodik (ebenfalls 7 Items) wurden die Werte für aktuelle Symptome (Manie bzw. Depression) vermerkt. Im Anschluss sollte die Versuchsperson angeben, ob sie seit dem Zeitpunkt des letzten Tagebucheintrags Cannabis konsumiert hatte (dichotom, „yes/no").

Die Studienergebnisse zeigen einen statistisch signifikant positiven Zusammenhang zwischen vorangehendem „positiven Affekt" und anschließendem Cannabiskonsum (OR: 1,25; 95% KI: 1,06–1,47, p-Wert = 0,008). Alle anderen Variablen („negativer Affekt" und „manische" bzw. „depressive Symptome") konnten keinen anschließenden Cannabiskonsum voraussagen. Im Gegenteil: Vorangehender Cannabiskonsum war mit höheren Werten von „manischen" und „depressiven Symptomen", aber auch von „positivem Affekt" assoziiert.

Die Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit einer bipolaren Störung Cannabis nicht im Sinne einer Selbstmedikation konsumierten. Für die Diskussion der gefundenen Ergebnisse gilt es jedoch einige Aspekte zu berücksichtigen: Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht in einer manischen oder depressiven Episode. Es wäre denkbar, dass die Ergebnisse während einer solchen Episode anders ausfallen könnten. Eine mögliche Selbstmedikation mit Cannabis während einer entsprechenden Episode wäre demnach zu überprüfen.

Generell war der Untersuchungszeitraum von nur 6 Tagen relativ kurz. Zudem war der Umfang

der untersuchten Gruppe sehr klein, weshalb auch die Repräsentativität der Ergebnisse kritisch zu betrachten ist. Es ist zusätzlich zu bedenken, dass die Zuverlässigkeit der Selbstberichte eingeschränkt sein könnte, wenn die Befragten zum Zeitpunkt der Datenerfassung unter dem Einfluss von Cannabis standen. Dass mindestens 20 Einträge gemacht werden mussten, um in die Auswertung eingeschlossen zu werden, führte möglicherweise zu einem Selektions-Bias, da dieser Regelmäßigkeit und Disziplin eine konfundierende Persönlichkeitseigenschaft zugrunde liegen könnte. Ein positiver Aspekt des gewählten Untersuchungsdesigns ist, dass die Datenerhebung immer sofort und nicht rückblickend erfolgte, was einem Recall-Bias entgegenwirkt.

Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate

Die Forschungsarbeiten beschäftigten sich entweder mit den Konsummotiven von psychisch kranken oder gesunden Personen oder mit dem Zusammenhang des Konsums von Cannabis und psychischen Störungen. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Trennung nach Krankheitsbildern zur Untersuchung der „Selbstmedikationshypothese" bei Cannabiskonsumenten sinnvoll ist, da sich die Aussagen je nach Art der untersuchten psychischen Störung zum Teil erheblich voneinander unterscheiden. Auch das Krankheitsstadium bzw. die Symptomstärke der untersuchten Patienten sollte dabei berücksichtigt werden.

Große Heterogenität fällt nicht nur hinsichtlich der untersuchten Stichproben, sondern auch der verwendeten Methodik auf. Merkmale des Cannabiskonsums wurden in der bisherigen Forschung sehr unterschiedlich operationalisiert (z. B. hinsichtlich Häufigkeit, Frequenz, THC-Gehalt, Dosis oder Konsumart). Dies erschwert eine systematische, metaanalytische Auswertung und schränkt die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ein. In einigen Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen einem „Stimmungstief/Dysphorie" und Cannabiskonsum berichteten, wurde eine bestehende Cannabisabhängigkeit bzw. ein vorliegendes Cannabisentzugssyndrom unzureichend erfasst. Es bleibt dadurch unklar, ob Cannabis konsumiert wurde, um beispielsweise ein Cannabisentzugssyndrom zu lindern.

Eine detaillierte Differenzierung zwischen unterschiedlichen Cannabiskonsumformen, die Diagnostizierung eines Cannabismissbrauchs und einer Abhängigkeit sowie von Cannabisentzugssymptomen wurde – wenn überhaupt – nur marginal durchgeführt und ist bei der Konzeption zukünftiger Studien zu diesem Thema unverzichtbar. Zusätzlich basierten die inkludierten Forschungsergebnisse überwiegend auf den Daten männlicher Versuchspersonen. Ein ausgewogeneres Verhältnis in der Geschlechterverteilung wäre wünschenswert, um eventuelle spezifische Unterschiede aufzudecken und um die Generalisierbarkeit der Schlussfolgerungen zu stärken.

Forschungsdesiderate, die sich aus den genannten Überlegungen ergeben

- Prospektive, longitudinale Kohortenstudien von hoher methodischer Qualität mit großen, repräsentativen Stichproben
- Spezifische Betrachtung der Selbstmedikationshypothese für einzelne Krankheitsbilder
- Berücksichtigung der jeweiligen Krankheitsstadien und Symptomstärke der Patienten
- Differenzierung nach positiven und negativen Krankheitssymptomen
- Einheitliche und differenzierte Erfassung des Konsumverhaltens

4.6.4 Beantwortung der Fragestellung

Beantwortung der Frage 4.23 – Selbstmedikation psychischer Erkrankungen durch den Konsum von Cannabis

? Liefert die internationale Literatur wissenschaftlich geprüfte Informationen zur Hypothese der Selbstmedikation psychischer Erkrankungen durch den Konsum von Cannabis?

An erster Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass sich keine der im Rahmen unserer systematischen Literaturrecherche identifizierten und oben dargestellten Studien explizit mit der Selbstmedikationshypothese befasst hat. Die vorliegenden Forschungsarbeiten beschäftigten sich entweder mit den Konsummotiven von psychisch kranken Menschen (überwiegend mit Menschen mit einer Psychose oder Schizophrenie), oder sie untersuchten den Zusammenhang des Konsums von Cannabis und psychischen Störungen.

Eine systematische Übersichtsarbeit (Gomez Pérez et al. 2014) zeigt, dass Menschen mit psychotischen Störungen verschiedene Motive für ihren Cannabiskonsum haben können. Häufig genannt wurden in den eingeschlossenen Studien Motive im Zusammenhang mit der Stimmung und dem Befinden wie z. B. „Milderung von Dysphorie", „Stimmungsverbesserung" „Entspannung", oder dem Wunsch nach „sozialer Zugehörigkeit und Aktivität" bzw. dem „High sein"). In 3 Studien gab ein kleiner Teil der Befragten an, Cannabis zu konsumieren, um Positivsymptome der Psychose zu reduzieren (z. B. Halluzinationen). Das systematische Review von Buadze et al. (2012) wertete Studien aus, in denen Menschen mit einer Psychose nach dem Zusammenhang von Cannabis und der Entwicklung einer Psychose befragt wurden. Die Ergebnisse der Studien sind sehr heterogen und die Ursache der Störung aus Sicht der Patienten sehr vielfältig. Häufig wurden multifaktorielle Begründungen für die Entwicklung einer Psychose genannt (Buadze et al. 2012). Teilweise wurde auch die Nutzung von Cannabis zur Selbstmedikation genannt.

Von den 11 inkludierten Einzelstudien zeigen 2 prospektive Bevölkerungsstudien, dass der Cannabiskonsum bei den Befragten zeitlich nach dem Vorliegen einer psychischen Störung auftrat (z. B. vor Panikstörungen; Feingold et al. 2016) oder Depressionen (Feingold et al. 2015). Aus dieser Abfolge kann jedoch nicht geschlussfolgert werden, dass Cannabis von den betroffenen Personen ausschließlich konsumiert wurde, um die Symptome der Erkrankung im Sinne einer Selbstmedikation zu lindern. Motive für den Cannabiskonsum wurden in der Erhebung nicht erfasst.

In einer weiteren experimentellen Studie mit sozial ängstlichen Cannabiskonsumenten (Buckner et al. 2013) wurde Craving nach Cannabis in einer Angst auslösenden Situation als Hinweis für eine Selbstmedikation der Probanden interpretiert. Es muss jedoch angemerkt werden, dass auch in dieser Stichprobe keine direkten Konsumgründe aus Sicht der Patienten erfasst wurden und die Daten nur indirekt mit der Selbstmedikationshypothese in Zusammenhang gebracht wurden. Die Mehrzahl der Studien (8 von 13) befassten sich mit den Motiven für Cannabiskonsum bei Menschen mit psychotischen oder schizophrenen Erkrankungen.

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass in dieser Klientel Cannabiskonsum aus „sozialen Gründen" oder aus „Langeweile" ein wichtiger Konsumgrund ist (Schofield et al. 2006; Green et al. 2004; Gill et al. 2015). In einer Teilgruppe der befragten Patienten waren jedoch auch negatives Befinden, d. h. schlechte Stimmung, Ängstlichkeit, Depression, Anlass für den Cannabiskonsum (Green et al. 2004; Schofield et al. 2006). Der Anteil der Patienten, der mit Cannabis „Nebenwirkungen der Medikation mildern" oder die „Positivsymptome der Psychose reduzieren" wollte, war eher gering (Schaub et al. 2008; Schofield et al. 2006; Gill et al. 2015). Die Befunde sind jedoch nicht einheitlich. In der Studie von Mané et al. (2015) berichtete ein kleiner Teil der erstmals an einer Psychose Erkrankten, dass sie Cannabis konsumierten, um „weniger Halluzinationen zu erleben" und „ihr Misstrauen zu lindern". Fast 1/3 der Befragten gaben das „Sortieren der eigenen Gedanken" als wichtigen Grund an.

Insgesamt sind die jeweiligen Stichproben der Psychosestudien sehr heterogen: Es wurden beispielsweise Patienten mit unterschiedlichen Diag-

nosen, Krankheitsverläufen oder Krankheitsstadien akquiriert, was die Interpretation der Daten erschwert und eine Generalisierbarkeit der gefundenen Ergebnisse in Frage stellt. Die Anzahl methodisch hochwertiger Publikationen ist insgesamt als gering zu bezeichnen.

Aufgrund der großen Heterogenität in der Methodik und den untersuchten Diagnosegruppen sind die Ergebnisse einzelner Studien insgesamt nur schwer miteinander in Verbindung zu setzen und widersprechen sich zudem in einigen Fällen. Diese Heterogenität und qualitativen Unterschiede innerhalb der Einzelstudien erklären, warum auch keine Metaanalysen oder systematischen Reviews eindeutige Informationen liefern oder einen hohen Evidenzgrad erreichen konnten. Zudem musste die methodische Qualität der beiden inkludierten systematischen Reviews nach SIGN als mangelhaft bewertet werden, was ihre wissenschaftliche Aussagekraft zusätzlich schwächt.

Abgesehen von den beiden longitudinalen Bevölkerungsstudien (Feingold et al. 2015, 2016) sind die Stichproben, auf denen die gefundenen Ergebnisse beruhen, verhältnismäßig klein bzw. sehr klein. Auch dies schränkt die Studien in ihrer Reliabilität und generellen Beweiskraft ein. Insgesamt ist die Evidenz der aktuell verfügbaren Forschungsarbeiten nicht ausreichend für eine empirisch gestützte Beantwortung der Hypothese des selbstinitiierten Cannabiskonsums zur Medikation von psychischen Beschwerden. Das Vertrauen in die Evidenz ist nach CERQual (Lewin et al. 2015) gering.

Um die Hypothese der Selbstmedikation von psychisch erkrankten Patienten durch den Konsum von Cannabis nachweislich zu überprüfen und insbesondere vom Konsum zur Kupierung (Linderung) von Entzugssymptomen abzugrenzen, müssen weitere methodisch hochwertige longitudinale Kohortenstudien an möglichst großen Stichproben durchgeführt werden.

4.6.5 Einflussfaktoren Alter und Geschlecht

Keine der hier vorgestellten Studien analysierte systematisch Geschlechter- und Altersunterschiede.

4.6.6 Abgleich des Erkenntnisstandes zur früheren Cannabis-Expertise

In der Cannabisexpertise von Thomasius und Petersen (2007) wurde die „Selbstmedikationshypothese" im Zusammenhang mit Cannabiskonsum nicht adressiert.

4.6.7 Hauptbefunde im Überblick

- Bislang liegt keine methodisch hochwertige Studie vor, die sich explizit mit der Erforschung der „Selbstmedikationshypothese" durch Cannabis befasste.
- Die vorliegenden Publikationen untersuchen meist Motive für Cannabiskonsum von Menschen mit Psychose/Schizophrenie.
- „Soziale Gründe" oder „Langeweile" sind häufige Konsummotive bei psychotischen Patienten. Eine Bewältigung von negativem Befinden (d. h. schlechte Stimmung, Ängstlichkeit, Depression) wird von einer Teilgruppe genannt, die Milderung von „Nebenwirkungen der Medikation" oder „Positivsymptomen der Psychose" eher selten.
- Insgesamt sind die Studien, ihre verwendete Methodik, die untersuchte Klientel und die Befundlage sehr heterogen.
- Die Evidenz aktuell verfügbarer Forschungsarbeiten ist nicht ausreichend, um empirisch geprüfte Aussage über die Selbstmedikationshypothese des Cannabiskonsums psychisch erkrankter Personen zu treffen. Das Vertrauen in die Evidenz ist gering.

Evidenzlage

- 2 systematische Reviews mit geringer methodischer Studienqualität über 6 und 12 Einzelstudien mit bis zu n = 760 Studienteilnehmern;
- zusätzlich 11 Einzelstudien (4 Longitudinal-, 4 Fall-Kontroll-Studien, 3 Fallberichte) mit akzeptabler bis hoher methodischer Qualität und insgesamt knapp 70.000 untersuchten Personen.

4.7 Literatur

4.7.1 Literatur zu ▸ Abschn. 4.1

[1] Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S (2007) Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 68 (7): 515–521

[2] Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, Abrams DI, Prasad H, Wilsey B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS (2015) Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. J Pain 16 (12): 1221–1232. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.009

[3] Berman JS, Symonds C, Birch R (2004) Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. Pain 112: 299–306

[4] Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS (2006) Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 45 (1): 50–52

[5] Bonica JJ (2001) Bonica's management of pain. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

[6] Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF (2015) The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. J Oral Facial Pain Headache 29 (1): 7–14. doi: 10.11607/ofph.1274

[7] Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, et al. (2012) Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo controlled trial. Can Med Assoc J 184 (10): 1143–1150

[8] de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Wilder-Smith OHG, van Goor H (2014) Dronabinol and chronic pain: importance of mechanistic considerations. Expert Op Pharmacother 15 (11): 1525–1534. doi: 10.1517/14656566.2014.918102

[9] Dempster B (2003) Clinical study report: a multi centre randomised, double blind, placebo controlled, parallel group comparison of the effects of cannabis based medicine standardised extracts over 4 weeks, in patients with chronic refractory pain dure to multiple sclerosis or other defects of neurological function. [Study code: GMNS0107, 1–237. GW Pharma Ltd].

[10] Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF (2015) Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. Can Family Physician 61: e372–381

[11] Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J (2005) Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 113 (1–2): 9–19. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.012

[12] Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. (2009) Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. Neuropsychopharmacology 34 (3): 672–680.

[13] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 14 (2): 162–173. doi: 10.1016/s1474–4422 (14)70251–0

[14] Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W (2016) Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis). Schmerz 30: 47–61

[15] Guindon J, Hohmann AG (2009) The endocannabinoid system and pain. CNS Neurol Disorders Drug Targets (8): 403–429.

[16] GW Pharmaceuticals Ltd. [Clinical-Trials.gov identifier NCT00391079]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov.

[17] Hillard CJ, Weinlander KM, Stuhr KL (2012) Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. Neuroscience (204): 207–229

[18] Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR (2007) Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. Curr Med Res Opinion 23 (1): 17–24. doi: http://dx.doi.org/10.1185/030079906X158066

[19] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, al. e (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Controlled Clin Trials 17 (1): 1–12

[20] Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL (2013) A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. Drugs 73: 1711–1722

[21] Ji RR, Chamessian A, Zhang YQ (2016) Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. Science 254 (6312): 572–577

[22] Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT (2010) Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, par-

allel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. J Pain Symptom Manag 2 (39): 167–179
[23] Karst M, Salim K, Burstein S, al. e (2003) Analgetic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 290: 1757–1762
[24] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[25] Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG (2014) A double-blind, placebo-controlled, corssover pilot trial with extension using oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. J Pain Symptom Manag 47: 166–17323742737
[26] Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL (2009) Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. Pain Med 10 (8): 1353–1368. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1526–4637.2009.00703.x
[27] McQuay HJ, Kalso E, Moore RA (eds) (2008) Systematic reviews in pain research: methodology refined. IASP Press, Seattle
[28] Melzack R (1975) The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1 (3): 277–299
[29] Merskey H, Bogduk N (2013) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2013. International Association for the Study of Pain (IASP), Task Force on Taxonomy, Seattle 1994. International Association for the Study of Pain (IASP), Task Force on Taxonomy, Seattle
[30] Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W (2016) Cannabinoide in der palliativen Versorgung – Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit. Schmerz 30: 25–36
[31] Noyes RJ, Brunk SF, AVery DA, Canter A (1975a) The analgesic properties of the delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. Clin Pharmacol Ther 18 (1): 84–89
[32] Noyes RJ, Brunk SF, Baram DA, Canter A (1975b) Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. J Clinical Pharmacology 15 (2–3): 139–143
[33] OCEBM (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. Levels of Evicence Working Group. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
[34] Owens B (2015) Drug development: The treasure chest. Nature (525): S6-S8.
[35] Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W (2016) Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen – Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien. Schmerz 30: 62–88
[36] Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W (2006) Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain – a randomized controlled trial. Wiener Klin Wchenschr 118 (11–12): 327–335
[37] Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, McQuade R, Wright S, Fallon MT (2012) Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. J Pain 13 (5): 438–449
[38] Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. Neurology 65: 812–819
[39] Russo EB (2008) Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? Neuroendocrinol Lett (29): 192–200
[40] Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, Ehler E (2014) A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. Eur J Pain 18 (7): 999–1012. doi: 10.1002/j.1532–2149.2013.00445.x
[41] Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D (2008) Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. J Pain 9 (2): 164–173
[42] Staquet M, Gantt C, Machin D (1978) Effect of a nitrogen analog oftetrahydrocannabinol on cancer pain. Clin Pharmacol Ther 23 (4): 397–401
[43] Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW (2004) Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. Br Med J (online) 329 (7460): 253
[44] Thomasius R, Petersen KU (2007) Auwirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. 1 systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[45] Van Houdenhove B, Egle UT (2004) Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. Psychother Psychosomat (73): 267–275
[46] van Riel PL, Fransen J (2005) DAS28: a useful instrument to monitor infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy 7 (5): 189–190. doi: 10.1186/ar1820

[47] Vardeh D, Mannion RJ, Woolf C (2016) Toward a mechanism based approach to pain diagnosis. J Pain 17 (9): T50–69

[48] Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C (2004) Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Multiple Sclerosis 10 (4): 434–441

[49] Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J (2003) A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehabil 17 (1): 21–29

[50] Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W (2016) Cannabinoids for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev (7). doi: 10.1002/14651858.CD011694.pub2

[51] Ware JE, Maruish MEE (1999) SF-36 Health Survey. The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ, US, xvi, pp 1227–1246 (1507 pp)

[52] Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, al. e (2010) Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. Can Med Assoc J 182 (14): E694–701

[53] Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

[54] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J (2015) Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc 313 (24): 2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358

[55] Wiech K (2016) Deconstructing the sensation of pain: the influence of cognitive processes on pain perception. Science 354 (6312): 584–587

[56] Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H (2013) Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. J Pain 14 (2): 136–148

[57] Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, al. e (2008) A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. J Pain 9 (6): 506–521

[58] Wissel J, Haydn T, Muller J, al. e (2006) Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. J Neurol 253 (10): 1337–1341

[59] Xanthos DN, Sandkühler J (2014) Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci 15 (1): 43–53

[60] Zhang J, Echeverry S, Lim TK, Lee SH, Shi XQ, Huang H (2015) Can modulating inflammatory response be a good strategy to treat neuropathic pain? Curr Pharmaceut Design (21): 831–839

4.7.2 Literatur zu ▸ Abschn. 4.2

[61] Barnes M, Kent R, Semlyen J, McMullen K (2003) Spasticity in multiple sclerosis. Neurorehabil Neural Repair 17 (1): 66–70

[62] Bohannon R, Smith M (1987) Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ter 67 (2): 206–207

[63] Centonze D, Mori F, Koch G, Buttari F, Codecà C, Rossi S, Cencioni MT, Bari M, Fiore S, Bernardi G (2009) Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. Neurol Sci 30 (6): 531

[64] Collin C, Davies P, Mutiboko I, Ratcliffe S (2007) Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 14 (3): 290–296

[65] Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W, O'leary C, Ratcliffe S, Nováková I (2010) A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res 32 (5): 451–459

[66] Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B (2012) Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. Can Med Assoc J 184 (10): 1143–1150

[67] Fife TD, Moawad H, Moschonas C, Shepard K, Hammond N (2015) Clinical perspectives on medical marijuana (cannabis) for neurologic disorders. Neurol Clin Pract 5 (4): 344–351. doi: http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000162

[68] Fleuren J, Voerman G, Erren-Wolters C, Snoek G, Rietman J, Hermens H, Nene A (2010) Stop Using the Ashworth Scale for the assesment of spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiat 81 (1): 46–52

[69] Gowran A, Noonan J, Campbell VA (2011) The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration. CNS Neurosci Ther 17 (6): 637–644

[70] Greenberg HS, Werness SA, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF (1994) Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. Clin Pharmacol Ther 55 (3): 324–328

[71] Killestein J, Hoogervorst E, Reif M, Kalkers N, Van Loenen A, Staats P, Gorter R, Uitdehaag B, Polman C

(2002) Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. Neurology 58 (9): 1404–1407

[72] Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D (2014) Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 82 (17): 1556–1563. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363

[73] Kubajewska I, Constantinescu CS (2010) Cannabinoids and experimental models of multiple sclerosis. Immunobiology 215 (8): 647–657

[74] Leussink VI, Husseini L, Warnke C, Broussalis E, Hartung H-P, Kieseier BC (2012) Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. Ther Adv Neurol Disord 5 (5): 255–266

[75] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895

[76] OCEBM (2011) Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

[77] Pryce G, Baker D (2007) Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. Br J Pharmacol 150 (4): 519–525

[78] Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. Neurology 65 (6): 812–819

[79] Rossi S, Bernardi G, D C (2010) The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis. Exp Neurol 224 (1): 92–102

[80] Sanchez A, Garcia-Merino A (2012) Neuroprotective agents: cannabinoids. Clin Immunol 142 (1): 57–67

[81] Thomasius R, Petersen KU (2007) Auwirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. 1 systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich

[82] Ungerleider JT, Andyrsiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW (1988) Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. Adv Alcohol Subst Abuse 7 (1): 39–50

[83] Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M (2004) Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Multiple Sclerosis 10 (4): 417–424

[84] Wade DT, Makela P, House H, Bateman C, Robson P (2006) Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis J 12 (5): 639–645

[85] Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

[86] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J (2015) Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc 313 (24): 2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358

[87] Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A, group UMr (2003) Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 362 (9395): 1517–1526

[88] Zajicek J, Reif M, Schnelle M Cannabis extract in the treatment of muscle stiffness and other symptoms in multiple sclerosis-results of the MUSEC study. In: Multiple Sclerosis, 2009. vol 9. SAGE Publications Ltd 1 Olivers Yard, 55 City Road, London EC1Y 1SP, England, pp S274-S274

[89] Zajicek J, Sanders H, Wright D, Vickery P, Ingram W, Reilly S, Nunn A, Teare L, Fox P, Thompson A (2005) Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. J Neurol Neurosurg Psychiat 76 (12): 1664–1669

[90] Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, Group MR (2012) Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. J Neurol Neurosurg Psychiat 83 (11): 1125–1132

4.7.3 Literatur zu ▸ Abschn. 4.3

[91] Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, Benowitz NL, Bredt BM, Kosel B, Aberg JA, Deeks SG, Mitchell TF, Mulligan K, Bacchetti P, McCune JM, Schambelan M (2003) Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 139 (4): 258–266

[92] Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV (1995) Dronabinol as a treatment for anorexia associated

with weight loss in patients with AIDS. J Pain Sympt Manag 10 (2): 89–97

[93] Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, MacDonald N, Baracos VE, Wismer WV (2011) Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Ann Oncol 22 (9): 2086–2093. doi: 10.1093/annonc/mdq727

[94] Chan HS, Correia JA, MacLeod SM (1987) Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. Pediatrics 79 (6): 946–952

[95] Dupuis LL, Roscoe JA, Olver I, Aapro M, Molassiotis A (2017) 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Anticipatory nausea and vomiting in children and adults receiving chemotherapy. Support Care Cancer 25 (1): 317–321. doi: 10.1007/s00520–016–3330-z

[96] Duran M, Perez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, Arriola E, Rabanal M, Pastor A, Farre M, Rams N, Laporte JR, Capella D (2010) Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Br J Clin Pharmacol 70 (5): 656–663. doi: 10.1111/j.1365–2125.2010.03743.x

[97] Friemel CM, Zimmer A, Schneider M (2014) The CB1 receptor as an important mediator of hedonic reward processing. Neuropsychopharmacology 39 (10): 2387–2396. doi: 10.1038/npp.2014.86

[98] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 64 (4): 383–394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026

[99] Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW (2007) Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. J Acquir Immun Deficienc Syndroms (1999) 45 (5): 545–554. doi: 10.1097/QAI.0b013e31811ed205

[100] Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW (2005) Dronabinol and marijuana in HIV (+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. Psychopharmacology 181 (1): 170–178. doi: 10.1007/s00213–005–2242–2

[101] Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B (2002) Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. J Society of Clin Oncol 20 (2): 567–573. doi: 10.1200/jco.2002.20.2.567

[102] Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT (2010) Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. J Pain Sympt Manag 39 (2): 167–179. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008

[103] Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelsins M, Peoples AR, Roscoe JA, Morrow GR (2014) Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. Eur J Pharmacol 0: 10.1016/j.ejphar.2013.1009.1071. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.071

[104] Kirkham TC (2009) Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. Int Rev Psychiat 21 (2): 163–171. doi: 10.1080/09540260902782810

[105] Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, Hernandez-Nuno F, Simonds SE, Castorena CM, Vianna CR, Elmquist JK, Morozov YM, Rakic P, Bechmann I, Cowley MA, Szigeti-Buck K, Dietrich MO, Gao XB, Diano S, Horvath TL (2015) Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. Nature 519 (7541): 45–50. doi: 10.1038/nature14260

[106] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895

[107] Lutge EE, Gray A, Siegfried N (2013) The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. Cochrane Database Syst Rev 4: CD005175. doi: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005175.pub3

[108] Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX (2008) Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care 17 (5): 431–443. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2354.2008.00917.x

[109] Mechoulam R, Hanus L (2001) The cannabinoids: an overview. Therapeutic implications in vomiting and nausea after cancer chemotherapy, in appetite promotion, in multiple sclerosis and in neuroprotection. Pain Res Manag 6 (2): 67–73

[110] MedizInfo Anorexie-Kachexie-Syndrom. MedizInfo (R). http://www.medizinfo.de/palliativmedizin/ernaehrung/anorexie_kachexie_syndrom.shtml. Accessed 15.07.2017

[111] Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, Baranowski V (2007) Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Curr Med Res

Opin 23 (3): 533–543. doi: 10.1185/030079907 × 167525

[112] Melhem-Bertrandt AI, Munsell MF, Fisch M, al. (2014) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of palonosetron plus dexamethasone with or without dronabinol for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately emetogenic chemotherapy [Unpublished manuscript].

[113] Mücke M, Carter C, Cuhls H, Pruss M, Radbruch L, Hauser W (2016) [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. Schmerz (Berlin, Germany) 30 (1): 25–36. doi: 10.1007/s00482–015–0085–2

[114] OCEBM (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. Levels of Evidence Working Group. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

[115] Parker LA, Rock EM, Limebeer CL (2011) Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. Br J Pharmacol 163 (7): 1411–1422. doi: 10.1111/j.1476–5381.2010.01176.x

[116] Pertwee RG (2009) Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. Br J Pharmacol 156 (3): 397–411. doi: 10.1111/j.1476–5381.2008.00048.x

[117] Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, Pizer B (2016) Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2016 (2) (no pagination) (CD007786). doi: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007786.pub3

[118] Rock EM, Parker LA (2016) Cannabinoids as potential treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Front Pharmacol 7: 221. doi: 10.3389/fphar.2016.00221

[119] Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S (2015) Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev (11): Cd009464. doi: 10.1002/14651858.CD009464.pub2

[120] Steinman J, DeBoer MD (2013) Treatment of cachexia: melanocortin and ghrelin interventions. Vitamins Hormones 92: 197–242. doi: 10.1016/b978–0–12–410473–0.00008–8

[121] Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T (2006) Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. J Society of Clin Oncol 24 (21): 3394–3400. doi: 10.1200/jco.2005.05.1847

[122] Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, Ries K, Evans TG (1993) Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. Ann Pharmacother 27 (7–8): 827–831. doi: 10.1177/106002809302700701

[123] Tafelski S, Hauser W, Schafer M (2016) Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting--a systematic review of systematic reviews. Schmerz (Berlin, Germany) 30 (1): 14–24. doi: 10.1007/s00482–015–0092–3

[124] Thomasius R, Petersen KU (2007) Auwirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. 1 systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich

[125] Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G (1997) The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. AIDS Res Human Retrovir 13 (4): 305–315. doi: 10.1089/aid.1997.13.305

[126] Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. Br Med J 323 (7303): 16–21

[127] van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, Rikkert MG (2014) Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. Age Res Rev 14: 56–64. doi: 10.1016/j.arr.2014.01.007

[128] Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

[129] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J (2015) Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc 313 (24): 2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358

[130] Yoodee J, Permsuwan U, Nimworapan M (2017) Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 112: 113–125. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.017

4.7.4 Literatur zu ▸ Abschn. 4.4

[131] Allen KL, Waldvogel HJ, Glass M, Faull RL (2009) Cannabinoid (CB (1)), GABA (A) and GABA (B) receptor subunit changes in the globus pallidus in Huntington"s disease. J Chem Neuroanat 37 (4): 266–281
[132] Ames FR, Cridland S (1985) Anticonvulsant effect of cannabidiol. S Afr Med J 14 (69)
[133] Andrzejewski K, Barbano R, Mink J (2016) Cannabinoids in the treatment of movement disorders: A systematic review of case series and clinical trials. Basal Ganglia 6 (3): 173–181
[134] Braida D, Pegorini S, Arcidiacono M, Consalez G, Croci L, Sala M (2003) Post-ischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils. Neurosci Lett (346): 61–64
[135] Carroll C, Bain P, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, Parkin S, Fox P, Wright D, Hobart J (2004) Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease A randomized double-blind crossover study. Neurology 63 (7): 1245–1250
[136] Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, dos Santos AC, Teixeira AL, Hallak JE, Crippa JAS (2014) Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson"s disease: an exploratory double-blind trial. J Psychopharmacol 28 (11): 1088–1098
[137] Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W, O'Leary C, Ratcliffe S, Nováková I, Zapletalova O, Piková J, Ambler Z (2010) A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res 32 (5): 451–459. doi: 10.1179/016164109X12590518685660
[138] Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, Kennedy K, Schram K (1991) Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington"s disease. Pharmacol Biochem Behav 40 (3): 701–708
[139] Cunha J, Carlini E, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito W, Lander N, Mechoulam R (1980) Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology 21 (3): 175–185
[140] Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H (2009) A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington"s disease. Movement Disord 24 (15): 2254–2259
[141] Davis JP, Ramsay HH (1994) Antiepileptic action of marijuana-active substances. Fed Proc (8): 284–285
[142] Fox P, Bain P, Glickman S, Carroll C, Zajicek J (2004) The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. Neurology 62 (7): 1105–1109
[143] Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Brotchie JM (2002) Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. Move Disord 17 (1): 145–149
[144] Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM (1990) Marijuana for parkinsonian tremor. J Neurol Neurosurg Psychiat 53 (5): 436
[145] Freeman R, Adekanmi O, Waterfield M, Waterfield A, Wright D, Zajicek J (2006) The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). Int Urogynecol J 17 (6): 636–641
[146] Gloss D, Vickrey B (2014) Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev (3)
[147] Izzo AA, Sharkey KA (2010) Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. Pharmacol Ther (126): 21–38
[148] Jin KL, Mao X.O., Goldsmith PC, Greenberg DA (2000) CB1 cannabinoid receptor induction in experimental stroke. Ann Neurol (48): 257–261
[149] Kavia R, De Ridder D, Constantinescu C, Stott C, Fowler C (2010) Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis J 16 (11): 1349–1359
[150] Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D (2014) Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders – Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 82 (17): 1556–1563
[151] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using Qualitative Evidence in Decision Making for Health and Social Interventions: An Approach to Assess Confidence in Findings from Qualitative Evidence Syntheses (GRADE-CERQual). PLOS Medicine 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[152] López-Sendón JL, Caldentey JG, Trigo P, Ruiz C, Ribas GG, Aguilar M, Galvez MA, Pablo J, Galve-Roth I, Sagredo O, Fernandez-Ruiz JJ, Guzman M, García J (2012) A double blind, cross over, placebo-controlled, phase II trial of Sativex in Huntington"s disease. J Neurol Neurosurg Psychiat 83 (Supplement 1): A62
[153] Lorenz R (2004) On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. Neuroendocinol Lett (25): 40–44
[154] Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R (2014) Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an openlabel observational study. Clin Neuropharmacol 37 (2): 41–44
[155] Ludanyi A, Eross L, Czirjak S, Vajda J, Halasz P, Watanabe M, Palkovits M, Magloczky Z, Freund TF, Katona I (2008) Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippo-

campus. J Neurosci 28 (12): 2976–2990. doi: 10.1523/jneurosci.4465–07.2008
[156] Maione S, Costa B, Di Marzo V (2013) Endocannabinoids: A unique opportunity to develop multitarget analgesics. Pain 154: S87–S93.
[157] Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C (2002) Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. J Neurochem 80 (3): 448–456. doi: 10.1046/j.0022–3042.2001.00716.x
[158] Mechoulam R, Carlini E (1978) Toward drugs derived from cannabis. Naturwissenschaften 65 (4): 174–179
[159] Mesnage V, Houeto J, Bonnet A, Clavier I, Arnulf I, Cattelin F, Le Fur G, Damier P, Welter M, Agid Y (2004) Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. Clin Neuropharmacol 27 (3): 108–110
[160] Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, Laish I, Benjaminov F, Konikoff FM (2017) Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. Digest Dis Sci 62 (6): 1615–1620. doi: 10.1007/s10620–017–4540-z
[161] Naftali T, Schleider LB-L, Dotan I, Lansky EP, Benjaminov FS, Konikoff FM (2013) Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 11 (10): 1276–1280. e1271
[162] OCEBM (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2 edn. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653,
[163] Porter BE, Jacobson C (2013) Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. Epilep Bahav (29): 574–577
[164] Rodriguez-Cueto C, Hernandez-Galvez M, Hillard CJ, Maciel P, Garcia-Garcia L, Valdeolivas S, Pozo MA, Ramos JA, Gomez-Ruiz M, Fernandez-Ruiz J (2016) Dysregulation of the endocannabinoid signaling system in the cerebellum and brainstem in a transgenic mouse model of spinocerebellar ataxia type-3. Neuroscience 339: 191–209. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.09.046
[165] Romigi A, Bari M, Placidi F, Marciani MG, Malaponti M, Torelli F, Izzi F, Prosperetti C, Zannino S, Corte F, Chiaramonte C, Maccarrone M (2010) Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. Epilepsia 51 (5): 768–772. doi: 10.1111/j.1528–1167.2009.02334.x
[166] Sieradzan K, Fox S, Hill M, Dick J, Crossman A, Brotchie J (2001) Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson"s disease: a pilot study. Neurology 57 (11): 2108–2111
[167] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[168] Sliwa JA, Bell HK, Mason KD, Gore RM, Nanninga J, Cohen B (1996) Upper urinary tract abnormalities in multiple sclerosis patients with urinary symptoms. Arch Phys Med Rehabil 77 (247): 68
[169] Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN (2014) Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. Inflammat Bowel Dis 20 (3): 472–480. doi: 10.1097/01.MIB.0000440982.79036.d6
[170] Thomasius R, Petersen KU (2007) Auswirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. 1 systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[171] Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ (2006) Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. J Glaucoma 15 (5): 349–353
[172] Trembly B, Sherman M Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. In: Marijuana „90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari, Crete., 1990. vol section 2. International Association for Cannabinoid Medicines, p 5
[173] Van Laere K, Casteels C, Dhollander I, Goffin K, Grachev I, Bormans G, Vandenberghe W (2010) Widespread decrease of type 1 cannabinoid receptor availability in Huntington disease in vivo. J Nucl Med 51 (9): 1413–1417. doi: 10.2967/jnumed.110.077156
[174] Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M (2004) Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Multiple Sclerosis 10 (4): 417–424
[175] Volz M, Siegmund B, Häuser PDW (2016) Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Gastroenterologie. Schmerz 30 (1): 37–46
[176] Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C (2004) Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Multiple Sclerosis 10 (4): 434–441
[177] Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005
[178] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S (2015) Cannabinoids for medical use: a sys-

tematic review and meta-analysis. Jama 313 (24): 2456–2473

[179] Wong BS, Camilleri M, Eckert D, Carlson P, Ryks M, Burton D, Zinsmeister AR (2012) Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. Neurogastroenterol Motil 24 (4): 358-e169

[180] Yap M, Easterbrook L, Connors J, Koopmans L (2015) Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. J Paediat Child Health 51 (5): 491–496. doi: http://dx.doi.org/10.1111/jpc.12876

[181] Zadikoff C, Wadia P, Miyasaki J, Chen R, Lang A, So J, Fox S (2011) Cannabinoid, CB1 agonists in cervical dystonia: failure in a phase IIa randomized controlled trial. Basal Ganglia 1 (2): 91–95

[182] Zajicek JP, Fox P, Sanders H, al; e, Group. UMR (2003) Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet (362): 1517–1526.

[183] Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V (2009) Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson´s disease. J Psychopharmacol (Oxf) 23 (8): 979–983

4.7.5 Literatur zu ▸ Abschn. 4.5

[184] Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, Kramers C, Burger DM, van der Marck MA, Olde Rikkert MG (2015) Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. Psychopharmacology 232 (14): 2587–2595. doi: 10.1007/s00213–015–3889-y

[185] Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Stoving RK (2015a) Changes in IGF-I, urinary free cortisol and adipokines during dronabinol therapy in anorexia nervosa: Results from a randomised, controlled trial. Growth Hormone IGF Res 25 (5): 247–252. doi: 10.1016/j.ghir.2015.07.006

[186] Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK (2014) Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. Int J Eat Disord 47 (1): 18–23. doi: 10.1002/eat.22173

[187] Andries A, Gram B, Stoving RK (2015b) Effect of dronabinol therapy on physical activity in anorexia nervosa: a randomised, controlled trial. Eat Weight Disord 20 (1): 13–21. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s40519–014–0132–5

[188] Andrzejewski K, Barbano R, Mink J (2016) Cannabinoids in the treatment of movement disorders: A systematic review of case series and clinical trials. Basal Ganglia 6 (3): 173–181. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.baga.2016.06.001

[189] Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, …, Crippa JAS (2011) Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. Neuropsychopharmacology 36 (6): 1219–1226.

[190] Bisaga A, Sullivan MA, Glass A, Mishlen K, Pavlicova M, Haney M, Raby WN, Levin FR, Carpenter KM, Mariani JJ, Nunes EV (2015) The effects of dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone. Drug Alcohol Depend 154: 38–45. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.013

[191] Bisogno T, MacCarrone M, De Petrocellis L, Jarrahian A, FinazziAgro A, Hillard C, Di Marzo V (2001) The uptake by cells of 2arachidonoylglycerol, an endogenous agonist of cannabinoid receptors. Eur J Biochem 268: 1982–1989

[192] Boggs DL, Kelly DL, McMahon RP, Gold JM, Gorelick DA, Linthicum J, et al. (2012) Rimonabant for neurocognition in schizophrenia: A 16-week double blind randomized placebo controlled trial. Schizophr Res 134: 207–210

[193] Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D (2008) Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. Br Med J 336 (7637): 199–201

[194] Hay P, Touyz S (2015) Treatment of patients with severe and enduring eating disorders. Curr Opin Psychiat 28 (6): 473–477. doi: http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000191

[195] Hill MN, Tasker JG (2012) Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Neuroscience 204: 5–16. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.12.030

[196] Iseger TA, Bossong MG (2015) A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. Schizophr Res 162 (1–3): 153–161. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033

[197] Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D (2015) The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. Psychoneuroendocrinology 51: 585–588. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.11.002

[198] Jicha CJ, Lofwall MR, Nuzzo PA, Babalonis S, Elayi SC, Walsh SL (2015) Safety of oral dronabinol during opioid withdrawal in humans. Drug Alcohol Depend 157: 179–183. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.09.031

[199] Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D (2014) Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected

neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 82 (17): 1556–1563. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363

[200] Krishnan S, Cairns R, R. H (2009) Cannabinoids for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev (Issue 2: CD007204. doi: 10.1002/14651858.CD007204.pub2

[201] Levin FR, Mariani JJ, Pavlicova M, Brooks D, Glass A, Mahony A, Nunes EV, Bisaga A, Dakwar E, Carpenter KM, Sullivan MA, Choi JC (2016) Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend 159: 53–60. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.025

[202] Leweke FM, Koethe D (2008) Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. Addict Biol 13 (2): 264–275. doi: 10.1111/j.1369–1600.2008.00106.x

[203] Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C (2016) Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. Biol Psychiat 79 (7): 604–612. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.018

[204] Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, al. e (2012) Cannabidiol enhances anandamide signalling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Translat Psychiat 94: 1–7

[205] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using Qualitative Evidence in Decision Making for Health and Social Interventions: An Approach to Assess Confidence in Findings from Qualitative Evidence Syntheses (GRADE-CERQual). PLOS Medicine 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895

[206] Marco EM, Garcia-Gutierrez MS, Bermudez-Silva FJ, Moreira FA, Guimaraes F, Manzanares J, Viveros MP (2011) Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. Front Behav Neurosci 5: 63. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00063

[207] McLoughlin BC (2014) Cannabis and schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 10: CD004837

[208] Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W (2004) Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiat 161: 975–984

[209] Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüss M, Radbruch L, Häuser W (2016) Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety. [German] (Cannabinoide in der palliativen Versorgung: Systematische Ubersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Vertraglichkeit und Sicherheit.). Schmerz (Berlin, Germany) 30 (1): 25–36. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00482–015–0085–2

[210] Müller-Vahl KR, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U (2001) Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performanc. Pharmacopsychiatry 34 (1): 19–24

[211] Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, U. S (2003a) Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. Neuropsychopharmacology 28 (2): 384–388

[212] Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, al. e (2002) Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. Pharmacopsychiatry 35 (2): 57–61

[213] Muller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM (2002) Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. Pharmacopsychiatry 35 (2): 57–61. doi: 10.1055/s-2002–25028

[214] Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, al. e (2003b) Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. J Clin Psychiat 64 (4): 459–465

[215] Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM (2003) Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. J Clin Psychiat 64 (4): 459–465

[216] Narang S, Gibson D, Wasan AD, al. e (2008) Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. J Pain 9 (3): 254–264

[217] OCEBM (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2 edn. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653,

[218] Parsons LH, Hurd YL (2015) Endocannabinoid signalling in reward and addiction. Nature Rev Neurosci 16 (10): 579–594. doi: 10.1038/nrn4004

[219] Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, McQuade R, Wright S, Fallon MT (2012) Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. J Pain 13 (5): 438–449

[220] Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. Neurology 65: 812–819

[221] Rohleder C, Müller JK, Lange B, Leweke FM (2016) Cannabidiol as a Potential New Type of an Antipsychotic. A Critical Review of the Evidence. Frontiers Pharmacol 7 (422). doi: http://doi.org/10.3389/fphar.2016.00422

[222] Rohleder C, Pahlisch F, Schaefer C, al. e (2012) The endocannabinoid system as a pharmacological target for antipsychotic treatment and more? Paper presented at 8th International Conference on Early Psychosis: From Neurobiology to Public Policy;

11–13 Oct 2012; San Francisco: CA. Early Interventions in Psychiatry 6 (Suppl 1): 7
[223] Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D (2015) Endocannabinoids and mental disorders. Handb Exp Pharmacol 231: 261–283. doi: 10.1007/978–3–319–20825–1_9
[224] Sanofi (2009) Efficacy and Safety of AVE1625 as a Co-treatment With Antipsychotic Therapy in Schizophrenia (CONNECT). Available at: http://ClinicalTrialsgov/show/NCT00439634 NLM Identifier: NCT00439634 Accessed March 31, 2015
[225] Schaefer C, Enning F, Mueller JK, Bumb JM, Rohleder C, Odorfer TM, Klosterkotter J, Hellmich M, Koethe D, Schmahl C, Bohus M, Leweke FM (2014) Fatty acid ethanolamide levels are altered in borderline personality and complex posttraumatic stress disorders. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 264 (5): 459–463. doi: 10.1007/s00406–013–0470–8
[226] Schubart CD, I.E.C. Sommera IEC, Fusar-Polib P, de Wittea L, Kahnc RS, Boksa MPM (2014) Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. Eur Neuropsychopharmacol 24: 51–64
[227] Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R (2009) Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 29: 255–258
[228] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[229] Steinberg K, Roffman R, Carroll K, McRee B, Babor T, Miller M, Kadden R, Duresky D, Stephens R (2005) Brief Counseling for Marijuana Dependence. Center for Substance Abuse Treatment, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; Rockville, MD
[230] Thomasius R, Petersen KU (2007) Auwirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. Ein systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[231] Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, Gamaleddin I, Fischer B, Barnes AJ, Huestis MA, Le Foll B (2016) Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. Drug Alcohol Depend 161: 298–306. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.020
[232] van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Feuth T, van der Marck MA, Olde Rikkert MG (2015a) Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. Am J Geriat Psychiat 23 (12): 1214–1224. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.011
[233] van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes R-J, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, van der Marck MA, Olde Rikkert MGM (2015b) Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. Neurology 84 (23): 2338–2346. doi: 10.1212/WNL.0000000000001675
[234] Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ (1997) Effects of Dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer"s disease. Int J Geriat Psychiat 12: 913–919
[235] Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C (2004) Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Multiple Sclerosis 10 (4): 434–441
[236] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J (2015) Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc 313 (24): 2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358
[237] Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005
[238] Yarnell S (2015) The use of medicinal marijuana for posttraumatic stress disorder: A review of the current literature. Primary Care Companion to the J Clin Psychiat 17 (3). doi: http://dx.doi.org/10.4088/PCC.15r01786
[239] Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Faria Sanches R, Musty RE, Crippa JA (2006) Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. J Psychopharmacol 20: 683–686
[240] Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, Mechoulam R (1995) Antipsychotic effect of cannabidiol. J Clin Psychiat 56: 485–486

4.7.6 Literatur zu ▸ Abschn. 4.6

[241] APA (American Psychiatric Association) (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edn, text rev.). American Psychiatric Association. doi: 10.1176/appi.books.9780890423349.
[242] BAH (2013) https://www.bah-bonn.de/unsere-themen/selbstmedikation. Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller (Stand: 24.Sept 24 2017)
[243] Buadze A, Kaiser S, Stohler R, Roessler W, Seifritz E, Liebrenz M (2012) Patient"s perceptions of the cannabis-psychosis link--a systematic review. Curr Pharmaceut Design 18 (32): 5105–5112
[244] Buadze A, Stohler R, Schulze B, Schaub M, Liebrenz M (2010) Do patients think cannabis causes schizophrenia? - A qualitative study on the causal beliefs of cannabis using patients with schizophrenia. Harm Reduct J 7: 22. doi: 10.1186/1477–7517–7–22

[245] Buckner JD, Ecker AH, Vinci C (2013) Cannabis use vulnerability among socially anxious users: cannabis craving during a social interaction. Psychol Addict Behav 27 (1): 236–242. doi: 10.1037/a0029763
[246] Buckner JD, Jeffries ER, Terlecki MA, Ecker AH (2016) Distress tolerance among students referred for treatment following violation of campus cannabis use policy: Relations to use, problems, and motivation. Behav Modif 40 (5): 663–677. doi: 10.1177/0145445515610315
[247] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (2010) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10. Huber, Bern
[248] Feingold (2015) The association between cannabis use and anxiety disorders: Results from a population-based representative sample. Eur Neuropsychopharmacol 26, 3: 493–505
[249] Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2015) The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study. J Affect Disord 172: 211–218
[250] Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2016) The association between cannabis use and anxiety disorders: Results from a population-based representative sample. Eur Neuropsychopharmacol 26 (3): 493–505. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.037
[251] Fox CL, Towe SL, Stephens RS, Walker DD, Roffman RA (2011) Motives for cannabis use in high-risk adolescent users. Psychol Addict Behav 25 (3): 492–500. doi: 10.1037/a0024331
[252] Gill KE, Poe L, Azimov N, Ben-David S, Vadhan NP, Girgis R, Moore H, Cressman V, Corcoran CM (2015) Reasons for cannabis use among youths at ultra high risk for psychosis. Early Entervent Psychiat 9 (3): 207–210. doi: 10.1111/eip.12112
[253] Gomez Pérez L, Santacana AM, Berge Baquero D, Perez-Sola V (2014) Reasons and subjective effects of cannabis use among people with psychotic disorders: a systematic review. Actas Esp Psiquiatr 42 (2): 83–90
[254] Goswami S, Mattoo SK, Basu D, Singh G (2004) Substance-abusing schizophrenics: do they self-medicate? Am J Addiction (13): 139–150
[255] Grant BF, Kaplan KD (2005) Source and Accuracy Statement for the 2004–2005 Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Bethesda, MD
[256] Grant BF, Kaplan KD, Shepard J, Moore T (2003) Source and Accuracy Statement for Wave 1 of the 2001–2002 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Bethesda, MD
[257] Green B, Kavanagh DJ, Young RM (2004) Reasons for cannabis use in men with and without psychosis. Drug Alcohol Rev 23 (4): 445–453. doi: 10.1080/09595230412331324563
[258] Grinspoon L, Bakalar JB (2000) Marihuana. Die verbotene Medizin. Zweitausenens, Frankfurt
[259] Kolliakou A, Castle D, Sallis H, Joseph C, O'Connor J, Wiffen B, Gayer-Anderson C, McQueen G, Taylor H, Bonaccorso S, Gaughran F, Smith S, Greenwood K, Murray RM, Di Forti M, Atakan Z, Ismail K (2015) Reasons for cannabis use in first-episode psychosis: does strength of endorsement change over 12 months? Eur Psychiat 30 (1): 152–159. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.10.007
[260] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, Noyes J, Booth A, Garside R, Rashidian A (2015) Using Qualitative Evidence in Decision Making for Health and Social Interventions: An Approach to Assess Confidence in Findings from Qualitative Evidence Syntheses (GRADE-CERQual). PLOS Medicine 12 (10): e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895
[261] Mané A, Fernández-Expósito M, Bergé D, Gómez-Pérez L, Sabaté A, Toll A, Diaz L, Diez-Aja C, Perez V (2015) Relationship between cannabis and psychosis: Reasons for use and associated clinical variables. Psychiat Res 229 (1–2): 70–74. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.070
[262] OCEBM (2011) Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. http://www.cebm.net/index.aspx?o = 5653, 2 edn. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
[263] Roulette CJ, Kazanji M, Breurec S, Hagen EH (2016) High prevalence of cannabis use among Aka foragers of the Congo Basin and its possible relationship to helminthiasis. Am J Human Biol 28 (1): 5–15. doi: 10.1002/ajhb.22740
[264] Schaub M, Fanghaenel K, Stohler R (2008) Reasons for cannabis use: patients with schizophrenia versus matched healthy controls. Aust N Z J Psychiat 42 (12): 1060–1065. doi: 10.1080/00048670802512016
[265] Schofield D, Tennant C, Nash L, Degenhardt L, Cornish A, Hobbs C, Brennan G (2006) Reasons for cannabis use in psychosis. Aust NZ J Psychiat 40 (6–7): 570–574. doi: 10.1080/j.1440–1614.2006.01840.x
[266] SIGN (2015) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 Methodology Checklist. Edinburgh, United Kingdom
[267] Simons J, Correia C, Carey K, Borsari B (1998) Validating a five-factor marijuana motives measure: Relations with use, problems, and alcohol motives. J Counsel Psychol 45: 265–273
[268] Thomasius R, Petersen KU (2007) Auwirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch. Eine Expertise zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen. 1 systematisches Review der international publizierten Studien von 1996–2006. Pabst Science Publishers, Lengerich
[269] Tyler E, Jones A, Black N, Carter L-A, Barrowclough C (2015) The Relationship between Bipolar Disorder and Cannabis Use in Daily Life: An Experience

Sampling Study. PloS one 10 (3). doi: e0118916. pmid: 25738578

[270] Wadley G (2016) How psychoactive drugs shape human culture: A multi-disciplinary perspective. Brain Res Bull 126 (Pt 1): 138–151. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.04.008

[271] Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R, group aR (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234

[272] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J (2015) Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc 313 (24): 2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358

Anhang

E. Hoch, C. M. Friemel, M. Schneider (Hrsg.), *Cannabis: Potenzial und Risiko*
https://doi.org/10.1007/978-3-662-57291-7

Glossar

Dieses Verzeichnis stellt ein Exzerpt dar, das auf den Glossaren der deutschen Cochrane Gesellschaft (Cochrane Deutschland 2017) und des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e. V. (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. 2011) beruht.

Adjustierung Umfasst verschiedene statistische Methoden, um den Einfluss von Bias (systematischer Fehler) auf die Analyse zu minimieren. Bei der Adjustierung für Confounder (Störvariable, konfundierende Variable) wird über geeignete Analysemethodik (z. B. Stratifizierung, multivariate Modelle) versucht, den Einfluss von Confounding zu begrenzen. Bei der Alpha-Adjustierung (z. B. nach Bonferroni) wird der Alpha-Fehler (Fehler erster Art) eines Einzeltests so gewählt, dass trotz der Durchführung multipler statistischer Tests die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit im üblichen Bereich (5%) bleibt.

Alpha-Fehler (Fehler erster Art) Ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese verworfen und damit die Existenz eines Effektes angenommen wird, obwohl dieser Effekt in Wahrheit nicht vorhanden ist. Als Wahrscheinlichkeit für einen Fehler der ersten Art wird üblicherweise 5% akzeptiert, sodass bei der Berechnung von Signifikanzen ein 5%-Signifikanzniveau als Irrtumswahrscheinlichkeit verwendet wird.

Assoziation Bedeutet in der medizinischen Wissenschaft lediglich, dass 2 Variablen verknüpft oder zusammenhängend sind. Statistisch kann dies z. B. über eine Vierfeldertafel oder Korrelation geprüft werden. Der Nachweis einer Assoziation beweist allerdings nicht das Vorliegen einer Kausalität.

Attrition Bias Entsteht durch das vorzeitige Ausscheiden von Studienteilnehmern aus einer Studie (z. B. Studienabbruch oder Follow-up-Verlust). Während ein zwischen den Interventionsgruppen gleichförmiges Ausscheiden lediglich das Potenzial für zufällige Fehler erhöht, wird Attrition Bias dadurch verursacht, dass in einer der Gruppen mehr oder bestimmte Studienteilnehmer aus der Studie ausscheiden als in der anderen Gruppe. Vor allem, wenn das Ausscheiden von Studienteilnehmern mit der Studienintervention oder dem Auftreten bestimmter Outcomes assoziiert ist, führt Attrition Bias zu verzerrten Studienergebnissen. Eine wichtige Gegenmaßnahme ist die Intention-to-treat-Auswertung, bei der auch Studienabbrecher mit berücksichtigt werden.

Ausschlusskriterien Bei klinischen und epidemiologischen Studien wird die Studienpopulation über explizite Ausschluss- und Einschlusskriterien definiert. Ausschlusskriterien beschreiben negativ formulierte Eigenschaften, die potenzielle Kandidaten von einer Studienteilnahme ausschließen. Sie leiten sich zum großen Teil aus der klinischen oder epidemiologischen Studienfragestellung ab (z. B. Ausschluss von besonderen Risikopatienten), zum Teil auch aus ethischen und rechtlichen Vorgaben. Letztere kommen v. a. bei Interventionsstudien zum Tragen.

Behandlungsgruppe (Interventionsgruppe, Verumgruppe) Der Anteil an der Studienpopulation in einer kontrollierten Interventionsstudie, der die zu untersuchende Behandlung/Intervention erhält; die Resultate der Behandlungsgruppe werden mit denen der Kontrollgruppe verglichen, um Aussagen über Größe und Richtung von Interventionserfolgen zu erhalten (s. auch Kontrollgruppe, Randomisierung, randomisierte kontrollierte Studie [RCT]).

Beobachtungsstudie In Beobachtungsstudien greifen Wissenschaftler im Unterschied zu experimentellen Studien nicht in die Anwendung von medizinischen Maßnahmen ein. In Beobachtungsstudien werden auf der einen Seite Eigenschaften und Verhalten (Exposition) der Teilnehmer registriert und auf der anderen Seite gesundheitlich bedeutende Ereignisse erhoben. Beobachtungsstudien dienen häufig zur Erfassung und Beschreibung von natürlichen Krankheitsverläufen und zur Beschreibung von Assoziationen zwischen Expositionsfaktoren und bestimmten Ereignissen. In der Regel unterscheiden sich Personen, die eine bestimmte Eigenheit aufweisen, aber auch in anderen Eigenschaften vom Rest einer Teilnehmergruppe, sodass die Bedeutung einzelner Faktoren nicht sicher abgegrenzt werden kann. Beobachtungsstudien sind deshalb anfällig für Verzerrungen wie Confounding und Selektionsbias und können in der Regel keine Ursache-Folge-Wirkung (Kausalität) belegen.

Bias (systematischer Fehler) Tendenz der Studienergebnisse, systematisch von den „wahren" Ergebnissen abzuweichen. Bias führt entweder zu einer Über- oder Unterschätzung der wahren Wirkung einer Maßnahme oder Exposition. Die Ursachen dafür liegen vor allem im Design und der Durchführung der Studie und führen zu systematischen Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen, z. B. bei der Auswahl der Teilnehmer (Selektionsbias), der Erhebung der Endpunkte (Measurement Bias oder Messungsbias) oder dem Verlust von Teilnehmern in der Studie (Attrition Bias oder

Verschleißbias). Ergebnisse aus Studien mit geringem Risiko für Bias werden als valide angesehen.

Confounding Confounding liegt vor, wenn ein Faktor (Confounder), der nicht direkt Gegenstand der Untersuchung ist, sowohl mit der Intervention/Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist und dadurch bei Aussagen über die Beziehung zwischen Intervention/Exposition und Zielgröße „Verwirrung" stiftet. Häufige Confounder sind z. B. Alter, Geschlecht oder Nikotingenuss. Confounding lässt sich durch ein entsprechendes Studiendesign (z. B. Randomisierung oder Matching) oder durch die Anwendung bestimmter statistischer Verfahren bei der Analyse (Stratifizierung, multivariate Analyse) kontrollieren.

Cross-over-Design Studiendesign, in dem die zu vergleichenden Interventionen in den Vergleichsgruppen in zeitlicher Folge angewandt werden. Dabei erhält z. B. die eine Gruppe zunächst Therapie A, dann Therapie B, die andere Gruppe zuerst Therapie B und dann Therapie A.

deskriptive Studie Deskriptive Studien versuchen im Gegensatz zu analytischen Studien lediglich Beobachtungen zu machen und ggf. hieraus Hypothesen zu generieren. Dementsprechend verwenden deskriptive Studien meist nur deskriptive statistische Methoden. Fallberichte und Fallserien sind typische Formen deskriptiver Studien.

doppel-blind Siehe Verblindung.

Drop-out (Studienabbrecher) Teilnehmer, der aus einer klinischen Studie vor dem geplanten Ende ausscheidet.

Effektmaß Maßzahl, um die Stärke eines Effekts zu quantifizieren. Gebräuchliche Effektmaße für dichotome Endpunkte sind das relative Risiko (RR) oder die Odds Ratio (OR), gebräuchliche Effektmaße für kontinuierliche Endpunkte sind in Einzelstudien die standardisierte mittlere Differenz (SMD) und in Metaanalysen die gewichtete mittlere Differenz („weighted mean difference", WMD).

Einschlusskriterien Bei klinischen und epidemiologischen Studien wird die Studienpopulation über explizite Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert. Einschlusskriterien beschreiben positiv formulierte Eigenschaften, die die potenziellen Studienteilnehmer erfüllen müssen. Sie leiten sich einerseits ab aus der klinischen oder epidemiologischen Studienfragestellung, andererseits aus rechtlichen und ethischen Vorgaben ab. Typische Einschlusskriterien sind das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung, gegebenenfalls spezifiziert nach Schweregrad, bisherigem Verlauf und Vorbehandlungen; Zugehörigkeit zu einer definierten Altersgruppe. Bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern wird zunächst die Erfüllung der Einschlusskriterien festgestellt, in einem zweiten Schritt wird überprüft, ob Ausschlusskriterien die Studienteilnahme verbieten.

Endpunkt Auch Outcome, Ergebnismaß. Merkmal, mit dem ein Unterschied zwischen Interventionen oder zwischen dem Vorhandensein von Risikofaktoren gemessen werden soll. Beispiele: Tod, Schmerzen, Dekubitus, Pneumonie, Leukämie, Kosten, Lebensqualität.

Ergebnissicherheit Ergebnissicherheit ist eine Eigenschaft einer Einzelstudie oder einer systematischen Übersicht/Metaanalyse. Sie bezeichnet das Vertrauen, das ein in der (den) Studie(n) gefundenes Ergebnis nahe am wahren Ergebnis liegt. Die Ergebnissicherheit ergibt sich aus der Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie (systematischer Fehler) und der Größe der statistischen Unsicherheit (zufälliger Fehler).

Evidenz („evidence") Der Begriff „Evidenz" im Kontext der evidenzbasierten Medizin leitet sich vom englischen Wort „evidence" (= Nachweis, Beweis) ab und bezieht sich auf die Informationen aus klinischen Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.

evidenzbasierte Medizin ("Evidence-based Medicine", EbM) Unter evidenzbasierter Medizin (EbM) oder evidenzbasierter Praxis im engeren Sinne versteht man eine Vorgehensweise des medizinischen Handelns, individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen. Diese Technik umfasst die systematische Suche nach der relevanten Evidenz in der medizinischen Literatur für ein konkretes klinisches Problem, die kritische Beurteilung der Validität der Evidenz nach klinisch- epidemiologischen Gesichtspunkten, die Bewertung der Größe des beobachteten Effekts sowie die Anwendung dieser Evidenz auf den konkreten Patienten mit Hilfe der klinischen Erfahrung und der Vorstellungen der Patienten. Ein verwandter Begriff ist die evidenzbasierte Gesundheitsversorgung („evidence-based health care"), bei der die Prinzipien der EbM auf alle Gesundheitsberufe und alle Bereiche der Gesundheitsversorgung, einschließlich Entscheidungen zur Steuerung des Gesundheitssystems, angewandt werden.

Evidenzgrade/Evidenzlevel ("Level of Evidence", LoE) Skalen zur abgestuften Einordnung der Ergebnissicherheit der vorliegenden Evidenz. International werden unterschiedliche Skalen und Definitionen verwendet, die nicht standardisiert sind. Im Allgemeinen haben Studien mit einer hohen Anfälligkeit für Bias einen niedrigeren Evidenzgrad als Studien mit einem kleinen Risiko für Bias. Qualitativ gute randomisierte kontrollierte Studien haben z. B. in der Regel einen

höheren Evidenzgrad als Beobachtungsstudien oder Fallserien.

externe Validität Eine Studie besitzt eine hohe externe Validität, falls sich ihre Ergebnisse gut auf die Routineversorgung übertragen lassen. Unterschiede in den Patientencharakteristika, den angewendeten Interventionen oder den allgemeinen Rahmenbedingungen können dazu führen, dass eine Studie eine nur geringe externe Validität aufweist. Im engeren Sinne bezieht sich externe Validität nur auf mögliche Unterschiede zwischen einer Versorgung unter Studienbedingungen und unter Routinebedingungen an den Studienstandorten selbst, während Unterschiede zu den Bedingungen an anderen spezifisch festgelegten Orten als Problem der Übertragbarkeit gesehen werden. Als drittes lassen sich Unterschiede zwischen den Studienbedingungen vor Ort und den allgemeinen Rahmenbedingungen (z. B. weltweit) als Problem einer fehlenden Generalisierbarkeit bewerten.

Fallbericht Ein in Fachzeitschriften publizierter Bericht über einen einzelnen Patienten (s. auch Fallserie).

Fall-Kontroll-Studie Retrospektive Beobachtungsstudie, bei der eine Gruppe von Personen mit einer Zielerkrankung („Fälle") und eine Gruppe von Personen ohne die Erkrankung („Kontrollen") auf das Vorhandensein von Expositionsfaktoren (Risiko- oder protektive Faktoren) verglichen werden. Fall-Kontroll-Studien eignen sich besonders für medizinisch-epidemiologische Fragen, die die Ätiologie seltener Erkrankungen oder seltene Therapienebenwirkungen betreffen.

Fallserie Ein in Fachzeitschriften publizierter Bericht über mehrere Patienten (s. auch Fallbericht).

Follow-up Beobachtungsdauer einer Studie, während der das Auftreten von Ereignissen bei den Teilnehmern registriert wird.

Forest Plot Die graphische Darstellung der Einzelergebnisse aller eingeschlossenen Studien einer systematischen Übersicht, zusammen mit dem Ergebnis der kombinierten Analyse, falls eine Metaanalyse durchgeführt wurde. Für Cochrane Reviews werden diese Darstellungen standardisiert unter Verwendung des Review-Managers hergestellt.

Generalisierbarkeit Eine Studie besitzt eine gute Generalisierbarkeit, wenn die Studienergebnisse eine Übertragbarkeit auf viele verschiedene Patientengruppen und Rahmenbedingungen aufweisen (s. auch externe Validität).

gewichtete mittlere Differenz (Weighted Mean Difference, WMD) Effektmaß für kontinuierliche Endpunkte (s. Effektmaß), die auf derselben Skala gemessen werden (z. B. Größe), zur Beschreibung des Gesamteffekts, wenn Studien in Metaanalysen gepoolt werden. Dabei erhalten die Einzelstudien ein unterschiedliches Gewicht, um die Präzision des Effektschätzers zu berücksichtigen. Üblicherweise geht hier die Größe der Studie ein.

GRADE GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ist ein standardisiertes methodisches Vorgehen, um eine systematische Evidenzgraduierung und eine transparentes Formulieren von Empfehlungen insbesondere in Leitlinien zu gewährleisten. Hierbei wird zu einzelnen vorab festgelegten patientenrelevanten Zielgrößen die Qualität der Gesamtevidenz in 4 Evidenzgrade/Evidenzlevel (Level of evidence, LoE) eingeteilt (hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig). Auf der Basis aller Zielgrößen wird am Ende eine Handlungsempfehlung formuliert, für die es 2 mögliche Empfehlungsstärke-/-klasse/-härtegrade (stark und schwach) gibt. Es existiert eine kostenfreie Software zu GRADE.

Handsuche Suche nach relevanter Literatur, die nicht in elektronischen Datenbanken enthalten ist. Insbesondere Durchsicht von Zeitschriften oder Abstraktbänden, die nicht von Medline erfasst werden. Auf diese Weise identifizierte klinische Studien (CCTs) gehen in die Datenbank CENTRAL ein.

Heterogenität/Homogenität In systematischen Reviews oder Metaanalysen bezeichnet Homogenität (Heterogenität), inwieweit die in den eingeschlossenen Studien gefundenen Effekte ähnlich (homogen) oder verschieden (heterogen) sind. Mit statistischen Heterogenitätstests kann festgestellt werden, ob die Unterschiede zwischen den Studien größer sind, als zufallsbedingt zu erwarten wäre. Als Ursachen für Heterogenität kommen Unterschiede in den Patientencharakteristika, der Intervention oder den Endpunkten zwischen den Studien in Frage, was aus klinischer Sicht beurteilt werden muss. Die Durchführung einer Metaanalyse aus heterogenen Studien ist problematisch.

Homogenität Siehe Heterogenität.

Intention-to-treat-Analyse Analysetechnik, bei der die Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete (intendierte) Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben.

Interaktion Situation, in der sich zwei Faktoren gegenseitig verstärken oder abschwächen. Liegt z. B. vor, wenn eine Behandlung bei einem Geschlecht einen stärkeren Effekt hat als beim anderen.

interne Validität Siehe Validität.

Intervention In klinischen Studien Bezeichnung für die Maßnahme, deren Wirksamkeit untersucht werden soll.

Interventionsstudie Studie, in der Teilnehmer geplant verschiedenen Interventionen zugeordnet werden. Zur Unterscheidung von der Beobachtungsstudie, in der nicht vorab bestimmt wird, wie Interventionen zugeteilt werden, sondern eine Beobachtung der Teilnehmer ohne externe Beeinflussung erfolgt.

Inzidenz Die Inzidenz beschreibt die in einem bestimmten Zeitraum neu aufgetretene Anzahl an Krankheitsfällen in einer definierten Population.

klinische Studie Unscharf definierter Begriff für eine Studie, in der eine Intervention an einer Gruppe von Patienten untersucht wird. Oberbegriff für unterschiedliche Studientypen, z. B. nicht kontrollierte, kontrollierte und randomisierte klinische Studien.

Kohorte Gruppe von Personen mit gemeinsamen Charakteristika (z. B. Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand), die in klinischen und epidemiologischen Studien beobachtet werden (s. Kohortenstudie); Einteilung: 1. Geschlossene Kohorte: Alle Probanden werden zum gleichen Zeitpunkt in die Beobachtung eingeschlossen und verbleiben dort bis zum Eintritt des Zielereignisses oder bis zum Ende der Studie. 2. Offene Kohorte: Personen werden nach und nach in die Beobachtung aufgenommen und/oder scheiden nach einer definierten Beobachtungsdauer wieder aus der Studie aus. 3. Sonderform Geburtskohorte: enthält alle Personen einer umschriebenen Region, die im gleichen, meist eng definierten Zeitraum geboren wurden.

Kohortenstudie Vergleichende Beobachtungsstudie, in der Personen (Kohorte) mit bzw. ohne eine Intervention/Exposition (zu der sie nicht von dem Studienarzt zugeteilt wurden) über einen definierten Zeitraum beobachtet werden, um Unterschiede im Auftreten der Zielerkrankung festzustellen. Kohortenstudien können prospektiv oder retrospektiv durchgeführt werden.

Konfidenz Maß zur Bestimmung der Qualität der Evidenz. Gibt die Vertrauenswürdigkeit der geschätzten Effekte über mehrere Studien oder in systematischen Reviews an. Liegen quantitative, synthetisierte Daten zur Bestimmung der Effektivität von Interventionen vor, hat sich das GRADE-System als standardisierte Methode etabliert, bei qualitativen synthetisierten Daten kann die aus GRADE heraus entwickelte CERQual-Methode genutzt werden. Beide Bewertungsinstrumente berücksichtigen die methodische Qualität der Einzelbefunde, die Kohärenz der Datenlage sowie die Relevanz/Grad der Eignung der Ergebnisse für die aktuelle Fragestellung und stufen die Konfidenz in die Evidenz graduell in hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig ein (Quelle basierend auf Guyatt et al. 2008 und Lewin et al. 2015).

Konfidenzintervall (Vertrauensbereich, Konfidenzintervall – KI/CI) Bereich, in dem der „wahre“ Wert einer Messung (Effektgröße) mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann (üblicherweise 95%-Konfidenzintervall; 95% KI). Die Effektgröße kann dabei z. B. ein Therapieeffekt, ein Risiko oder die Sensitivität eines diagnostischen Tests sein. Das Konfidenzintervall beschreibt die Unsicherheit über die Zuverlässigkeit der Aussage zur Effektgröße. Die Breite des Konfidenzintervalls hängt u. a. von der Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten ab und wird mit zunehmender Patientenzahl enger, d. h. die Effektgröße kann präziser geschätzt werden.

Konsistenz Als Konsistenz bezeichnet man im Kontext der evidenzbasierten Medizin allgemein die Eigenschaft verschiedener Messmethoden (z. B. Studiendesign), gleichartige Ergebnisse zu liefern. Im Bereich der Lebensqualitätsmessung wird als interne Konsistenz eines Fragebogens geprüft, inwieweit die einzelnen Einzelfragen („Items“) des Fragebogens alle denselben Aspekt von Lebensqualität erfassen. Hierfür wird als statistische Maßzahl Cronbachs Alpha berechnet.

Kontrollgruppe Anteil an der Studienpopulation in einer kontrollierten Interventionsstudie, der die zu untersuchende Behandlung/Intervention nicht erhält, aber ggf. mit einer Placebointervention oder einer Standardbehandlung versorgt wird; die Resultate der Kontrollgruppe werden mit denen der Behandlungsgruppe verglichen, um Aussagen über Größe und Richtung von Interventionserfolgen zu erhalten.

Korrelation Bezeichnet einen Zusammenhang zwischen 2 Variablen. Um die Stärke des Zusammenhangs quantifizieren zu können, wird in der statistischen Analyse kontinuierlicher Variablen üblicherweise ein Korrelationskoeffizient berechnet. Meist wird entweder der Korrelationskoeffizent r nach Pearson (für parametrische Variablen) oder nach Spearman (für nicht normalverteilte Variablen) berechnet. Hierbei reicht der Wertebereich des Korrelationskoeffizienten von –1 (starker inverser Zusammenhang) über 0 (kein Zusammenhang) bis 1 (starker positiver Zusammenhang). Zusätzlich kann ein statistischer Test mit p-Wert

berechnet werden, der prüft, inwieweit der beobachtete Zusammenhang noch durch Zufall erklärt werden kann. Oft wird das Vorhandensein einer klaren, statistisch signifikanten Korrelation fälschlicherweise als Beleg dafür angeführt, zwischen den beiden Merkmalen bestehe ein kausaler Zusammenhang.

Median Der Wert, der in einer nach Größe geordneten Reihenfolge von Messwerten in der Mitte liegt.

MeSH Medical Subject Headings Definierte Schlagwörter für Recherchen in Medline, die zur Indexierung von Literaturstellen verwendet werden. Andere Datenbanken benutzen MeSH-ähnliche Suchbegriffe.

Messfehler Messfehler sind Abweichungen von wahren Ergebnissen eines Experiments oder einer Messung. Je nach Ursache werden systematische und zufällige Messfehler unterschieden. Zufällige Fehler kommen durch wechselnde Umstände und Ungenauigkeiten zustande und verfälschen ein Ergebnis mal in die eine und mal in die andere Richtung. Systematische Messfehler sind (oft unerkannte) Eigenschaften einer Messmethode, die sich konstant in eine Richtung auswirken.

Metaanalyse Statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Metaanalysen werden mit zunehmender Häufigkeit in systematischen Reviews eingesetzt. Allerdings beruht nicht jede Metaanalyse auf einem systematischen Review.

Mittelwert Der arithmetische Mittelwert berechnet sich aus der Summe aller Werte geteilt durch die Anzahl der Werte.

Nebenwirkung Eine gesundheitsschädliche und unbeabsichtigte Wirkung einer medizinischen Intervention. Siehe auch Unerwünschte Arzneimittelwirkung; unerwünschtes Ereignis.

Number Needed to Harm (NNH) Klinisch intuitives Effektmaß für dichotome Endpunkte, um die ungünstigen Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Gibt die Anzahl an Patienten wieder, bei deren Behandlung mit einem zusätzlichen Fall unerwünschter Ereignisse/einer Komplikation gerechnet werden muss. Die NNH wird als 1/ARI (s. Risikozunahme) berechnet.

Number Needed to Treat (NNT) Klinisch intuitives Effektmaß für dichotome Endpunkte, um die Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Gibt die Anzahl an Patienten wieder, die behandelt werden müssen, um 1 zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern. Die NNT wird als 1/ARR (s. Risikoreduktion) berechnet.

Odds (Chance) Beschreibt in einer Gruppe das Verhältnis zwischen der Anzahl von Teilnehmern mit einem Endpunkt und der Anzahl von Teilnehmern ohne diesen Endpunkt. Wenn also 30 von 100 Teilnehmern den Endpunkt entwickeln (und 70 nicht), beträgt die Odds 30/70 oder 0,42 (s. auch Risiko).

Odds-Ratio (OR, Chancenverhältnis) Effektmaß für dichotome Daten. Bezeichnet das Verhältnis (Ratio) der Odds, dass ein Ereignis oder Endpunkt in der experimentellen Gruppe eintritt, zu der Odds, dass das Ereignis in der Kontrollgruppe eintritt. Eine OR von 1 bedeutet, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Bei ungünstigen Endpunkten zeigt eine OR <1, dass die experimentelle Intervention wirksam ist, um die Odds für das Auftreten dieser ungünstigen Endpunkte zu senken (s. relatives Risiko).

Originalarbeit Eine Veröffentlichung in einer wissenschaftlich-medizinischen Fachzeitschrift wird dann als Originalarbeit bezeichnet, wenn die Publikation eigene Daten und ggf. Analysen der Autorengruppe enthält. Als Originalarbeiten gelten Publikationen aus eigenen Studien, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, Leitlinien und (mit Einschränkung) auch Fallberichte. Nicht als Originalarbeit zu zählen sind narrative Übersichtsartikel, Kommentare, Editorials und Leserbriefe. In der Regel lassen sich Originalarbeiten von anderen Publikationen dadurch unterscheiden, dass sie über einen Methodikteil verfügen.

Outcome (Ergebnis, Endzustand) Übergeordneter Begriff für die Auswirkungen von therapeutischen oder präventiven Maßnahmen und anderen Expositionen.

Parallelgruppenstudie Klassisches Design von kontrollierten Interventionsstudien, bei denen die Studienarme zeitlich parallel laufen (s. auch Cross-over-Studie).

PICO-Schema Hilfsschema für die Formulierung einer klinischen Frage zur Wirkung von Interventionen: Patient, Intervention, Vergleichsintervention (Comparison), Zielgröße (Outcome).

Placebo In einer pragmatischen Definition ein meist zu Studienzwecken eingesetztes „Scheinmedikament" ohne pharmakologisch aktive Substanz. Das Placebo darf hinsichtlich seiner äußeren Eigenschaften nicht von der aktiven Behandlung (dem Verumpräparat) unterscheidbar sein, wenn es seinen Zweck erfüllen soll.

Placeboeffekt Sammelbezeichnung für zum Teil psychologisch bedingte Einflüsse, die auf den Umständen der Gabe einer Therapie beruhen und nicht auf einer spezifischen Wirkung der Therapie.

Population Gruppe von Personen. Populationen können z. B. definiert sein durch geographische Grenzen, Alter, Geschlecht oder bestimmte Erkrankungen. Zur Beantwortung von Forschungsfragen wird nach Möglichkeit eine Stichprobe einer Population untersucht, die für die Gesamtgruppe repräsentativ ist.

Prädiktoren/Risikofaktoren Zustände, Merkmale oder Ereignisse, deren Vorhandensein oder Ausprägung die Vorhersage erlauben, dass ein bestimmter Zustand oder ein bestimmtes Zielereignis eintreten wird. Beispiele für Prädiktoren im Bereich Medizin sind genetische Merkmale, die zum Auftreten bestimmter Erkrankungen prädisponieren, oder Risikofaktoren wie Diabetes für das Auftreten eines Herzinfarkts. Der Begriff Risikomarker wird oft verwendet, um eine Assoziation ohne gesicherte Kausalität auszudrücken, während der Begriff Risikofaktor häufig eine Kausalität impliziert. Die Nomenklatur ist hier jedoch nicht einheitlich. Wie gut sich Outcomes aus Prädiktoren voraussagen lassen, wird in der Epidemiologie mit Hilfe von Regressionsanalysen ermittelt.

Prävalenz Die Prävalenz beschreibt den Anteil Erkrankter an der Gesamtzahl einer definierten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Präzision Genauigkeit, mit der ein Effekt geschätzt wird. Bedingt durch einen möglichst geringen Zufallsfehler und widergespiegelt durch ein enges Konfidenzintervall.

PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses. Vorgaben zur Publikation von Metaanalysen. Inhaltliche Revision und namentliche Ablösung vom QUOROM Statement (publiziert 1999), Quality of Reporting of Metaanalysis.

prospektive Studie In einer prospektiven Studie ist das den Forscher interessierende Ereignis (z. B. eine bestimmte Krankheit) zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht eingetreten. Forscher haben die Möglichkeit, vorab die Ereignisse, die sie messen wollen, und die interessierenden Einflussgrößen präzise zu definieren.

Publikationsbias („publication bias“) Systematischer Fehler (Bias) aufgrund einer selektiven Publikationspraxis, bei der Studien mit positiven und signifikanten Ergebnissen eine größere Chance haben, publiziert zu werden, als Studien mit negativen und nichtsignifikanten Resultaten. Ein systematisches Review oder eine Metaanalyse, die sich ausschließlich auf publizierte Studien stützt, läuft Gefahr, den Effekt der untersuchten Intervention zu überschätzen.

p-Wert p-Werte (p von „probability“) beschreiben die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete (oder ein noch extremerer) Effekt einer Studie aufgetreten sein könnte, wenn die Nullhypothese richtig und der Effekt auf das Spiel des Zufalls zurückzuführen ist. Je kleiner der Wert, desto deutlicher spricht das beobachtete Ergebnis gegen die Nullhypothese. Es ist eine Konvention, dass ein p-Wert gleich oder kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen wird. Wenn die Signifikanz von Effekten interpretiert wird, sollten p-Werte immer im Zusammenhang mit Konfidenzintervallen verwendet werden.

Querschnittstudie Querschnittstudien untersuchen jeden Studienteilnehmer zu nur einem einzigen Zeitpunkt (d. h. keine Erhebung von Daten aus Vergangenheit oder Zukunft, keine Nachuntersuchungen). Während Querschnittstudien zu deskriptiven Fragestellungen (z. B. Prävalenz einer Erkrankung) oft verlässliche Aussagen machen können, ist ihre Bedeutung bei analytischen Fragestellungen begrenzt. Weil in einer Querschnittstudie Exposition (z. B. das Vorhandensein eines Risikofaktors) und Erkrankung gleichzeitig erhoben werden, ist unklar, ob eine Assoziation zwischen beiden Variablen tatsächlich durch eine Kausalbeziehung zwischen Exposition und Erkrankung hervorgerufen wurde; eine Querschnittstudie kann nicht belegen, dass nicht die Erkrankung zu einem vermehrten Auftreten der Exposition geführt hat oder eine dritte Variable einen kausalen Einfluss auf beide Variablen hat.

randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Eine experimentelle Studie, bei der die Patienten nach einem Zufallsverfahren (mit verdeckter Zuordnung) auf die Therapie- bzw. die Kontrollgruppe verteilt (Randomisierung) und auf das Auftreten der festgelegten Endpunkte in den einzelnen Gruppen nachbeobachtet werden.

Randomisierung Verfahren, das eine zufällige Verteilung der Patienten auf eine Therapie- und eine Kontrollgruppe bewirkt (s. randomisierte kontrollierte Studie). Dies kann durch (computergenerierte) Zufallszahlen oder andere Mechanismen erreicht werden. Damit soll sichergestellt werden, dass alle Teilnehmer die gleiche Chance haben, der einen oder anderen Gruppe zugeordnet zu werden, und es wahrscheinlich ist, dass sich (bei ausreichender Studiengröße) bekannte wie unbekannte Risiko- und Prognosefaktoren ausgeglichen auf die beiden Gruppen verteilen. Wenn sich zwischen den beiden Gruppen in den Endpunkten ein Unterschied zeigt, kann dieser tatsächlich der experimentellen Intervention zugeordnet werden. Die Randomisierung ist das entscheidende Instrument zur Verhinderung eines Selektionsbias und damit eines der

wichtigsten Mittel zur Sicherung der internen Validität einer klinischen kontrollierten Studie.

Rate Auch wenn in den Naturwissenschaften eine Rate stets eine auf eine Zeiteinheit bezogene Messgröße bezeichnet, wird in der Medizin der Begriff der Rate auch allgemeiner auf einen prozentualen Patientenanteil (n/N) bezogen. Der Nenner (n) umfasst alle Patienten, die ein Markmal (z. B. Krebs, Heilung etc.) aufweisen. Der Zähler beziffert die Gesamtzahl der untersuchten Personen. Hierbei ist – im Gegensatz zu Odds (Chance) – der Nenner stets auch im Zähler mitenthalten.

Recall-Bias Als Recall-Bias (Erinnerungsverzerrung, auch Retrospektionseffekt genannt) bezeichnet man einen Bias in retrospektiven Studien, der durch verzerrte Erinnerung hervorgerufen wird. Ein Studiendesign, das besonders anfällig für Recall Bias ist, ist die Fall-Kontroll-Studie. Studienteilnehmer, deren Erinnerung an eine frühere mögliche Exposition ungenau ist, neigen vermehrt dazu, die Exposition anzugeben, wenn sie erkrankt sind, während Studienteilnehmer ohne Erkrankung sich seltener an die Exposition erinnern.

Regressionsanalyse Statistisches Verfahren, um Art und Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei oder mehr Faktoren zu beschreiben, z. B. die Abhängigkeit einer Krankheit vom Alter.

relatives Risiko (RR) Effektmaß für dichotome Variablen. Das relative Risiko in einer Therapiestudie bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe. Ein relatives Risiko von 1 bedeutet, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Bei ungünstigen Ereignissen zeigt ein RR <1, dass die experimentelle Intervention wirksam ist, um das Auftreten von ungünstigen Ereignissen zu senken.

Reliabilität Die Reliabilität (Zuverlässigkeit) ist ein Gütekriterium, das die Messgenauigkeit eines Verfahrens angibt und damit zum Ausdruck bringt, dass wissenschaftliche Ergebnisse frei von Zufallsfehlern sind, d. h. bei einer Wiederholung unter gleichen Bedingungen das gleiche Ergebnis erzielt würde. Im Hinblick auf menschliche Messungen wird auch von Objektivität bzw. Interbeobachterübereinstimmung gesprochen. Der eng verwandte Begriff der „reproducibility" wird im engeren Sinne für die Wiederholungsstabilität eines technischen Messvorgangs verwandt.

retrospektive Studie In einer retrospektiven Studie ist die Erkrankung (das Ereignis) zu Beginn der Studie schon eingetreten, und es wird rückblickend nach Prädiktoren/Risikofaktoren für die Erkrankung gesucht.

Risiko (Rate, Ereignisrate) Der Anteil von Personen in einer Gruppe, bei denen ein bestimmter Endpunkt auftritt. Wenn z. B. in einer Gruppe von 100 Personen 30 einen bestimmten Endpunkt entwickeln (und bei 70 Personen das Ereignis nicht auftritt), ist das Risiko (oder die Ereignisrate) 30/100 oder 0,3 oder 30% (s. Odds).

Risikoreduktion/Risikozunahme Als Risikoreduktion bzw. Risikozunahme bezeichnet man in der evidenzbasierten Medizin Maßzahlen, um die Stärke des Effektes von Interventionen zu quantifizieren (Effektmaß; s. auch Odds Ratio). Die absolute Risikoreduktion (ARR, „absolute risk reduction") beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe (E) im Vergleich zur Kontrollgruppe (K), wenn die experimentelle Behandlung wirksam ist (ARR = K–E). Die absolute Risikozunahme (ARI, „absolute risk increase") beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, wenn die experimentelle Behandlung schlechter ist (ARI = |K–E|). Über die Kehrwerte von ARR und ARI lassen sich die „number needed to treat" (1/ARR = NNT) und die „number needed to harm" (1/ARI = NNH) berechnen. Das relative Risiko in einer Therapiestudie bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe. Ein relatives Risiko von 1 bedeutet, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Bei ungünstigen Ereignissen zeigt ein RR <1, dass die experimentelle Intervention wirksam ist, um das Auftreten von ungünstigen Ereignissen zu senken. Die relative Risikoreduktion (RRR) bezeichnet die relative Senkung der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe einer Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe (RRR = |K–E|/K). Beispiel: Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung auf einer Intensivstation beträgt ohne Behandlung (K) 10% oder 0,10, bei Prophylaxe mit H_2-Blockern (E) 7% oder 0,07: Die RRR beträgt |0,10–0,07|/0,10 = 0,3 oder 30%.

Signifikanz Eine statistische Signifikanz liegt vor, wenn nach vorheriger Festlegung des Signifikanzniveaus (alpha) und nach Durchführung der Studie (s. p-Wert) offensichtlich wird, dass die Studienergebnisse trotz einer verbleibenden Irrtumswahrscheinlichkeit nicht mehr plausibel als zufällig erklärt werden können. Wenn also die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass die beobachteten Studienergebnisse durch Zufall zustande gekommen sind (entsprechend der Nullhypothese), wird aufgrund der Signifikanz statistisch darauf geschlossen, dass tatsächlich ein Unterschied vorliegt (Ablehnen der Nullhypothese). Die Signifikanz wird häufig mit dem p-Wert ausgedrückt. Ob eine klinische Studie eine statistische Signifikanz (p≤0,05) zeigen kann, hängt u. a. von der Anzahl der analysierten Patienten ab. Der Nachweis einer Signifikanz in einer Studie belegt nicht, dass der gefundene Unterschied tatsächlich exakt so groß wie

beobachtet ist (s. Konfidenzintervall) oder eine klinische Relevanz (von Studien/Leitlinien) besitzt.

Standardabweichung Maß für die Streuung von Messwerten um den Durchschnittswert.

Standardfehler Der Standardfehler ist ein Maß für die Präzision von Schätzwerten. Er ist z. B. hilfreich bei der Konstruktion von Konfidenzintervallen.

standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) Die SMD als Effektmaß für kontinuierliche Endpunkte berechnet sich in einer vergleichenden Studie aus der Mittelwertsdifferenz geteilt durch die Standardabweichung (auch als Cohen's d bezeichnet). Hierbei wird die gemittelte Standardabweichung beider Vergleichsgruppen verwendet. Der Vorteil der SMD liegt darin, dass eine Vereinheitlichung der Ergebnisse über mehrere Skalen hinweg ermöglicht wird. Dies kann bei Metaanalysen (z. B. zur Lebensqualität) sehr hilfreich sein. Nach Cohen entspricht eine SMD von 0,2, 0,5 und 0,8 jeweils einem kleinen, mittleren bzw. starken Effekt. Es empfiehlt sich aber, stets auch die Größe des zugrundeliegenden Mittelwertunterschieds und dessen klinische Relevanz zu bedenken.

Stichprobe Teilmenge der Gesamtpopulation, über die mit einer Studie eine Aussage gemacht werden soll. In der Stichprobe werden Daten erhoben, anhand derer Schlussfolgerungen für die gesamte Population gezogen werden. (z. B. sollen von einer Studie über 200 Diabetiker mit Nierenbeteiligung Rückschlüsse gezogen werden auf alle Diabetiker mit Nierenbeteiligung.) Um valide Aussagen für die gesamte Population zu erhalten, muss die Stichprobe 1. ausreichend groß sein, um den Stichprobenfehler klein zu halten, und 2. repräsentativ für die gesamte Population sein, damit sie Strukturgleichheit mit der Population aufweist, für die die Aussage gemacht werden soll. Idealerweise wird dies durch eine zufällig gezogene Stichprobe erreicht.

Studie Unter Studie versteht man eine problemgeleitete, systematische Beobachtung zur Beantwortung einer spezifischen Fragestellung. Man unterscheidet dabei verschiedene Studienstrukturen, sog Studiendesigns.

Studiendesign Struktur einer problemgeleiteten, systematischen Beobachtung zur Beantwortung einer spezifischen Fragestellung (Studie). Das Studiendesign hängt von der Fragestellung ab und z. B. auch davon, ob es sich um ein qualitatives oder ein quantitatives Problem handelt. Bei qualitativen Forschungsfragen kommen unterschiedliche Methoden zum Einsatz: z. B. qualitative Interviews, Fokusgruppen; Literatur- oder Quellenanalysen. Bei quantitativen Fragestellungen (z. B. Häufigkeiten von Erkrankungen, Zusammenhang von Exposition und Outcome, Wirksamkeit einer Therapie) kommen Methoden der klinischen Epidemiologie oder der empirischen Sozialforschung zum Einsatz. Bei Beobachtungsstudien (z. B. Kohortenstudien; Fall-Kontroll-Studien; Querschnittstudien oder ökologischen Studien) beschränkt sich die Tätigkeit der Wissenschaftler auf das Erheben und Auswerten von Daten. Bei Interventionsstudien (z. B. randomisierten kontrollierten Studien) wird von den Forschern eine Maßnahme (z. B. Behandlung, Aufklärungskampagne, Versorgungsform) gezielt eingesetzt, um in der Studienpopulation bestimmte Outcomes zu beeinflussen.

systematischer Fehler Siehe Bias.

systematisches Review (Synonym: systematische Übersicht) Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Metaanalyse) zusammengefasst werden. Nicht jedes systematische Review führt zu einer Metaanalyse.

Übertragbarkeit Beschreibt die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Patienten in der Routineversorgung, d. h. auf Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben (s. Validität).

unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) Als „unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)" (engl. „adverse drug reaction", ADR) bezeichnet man jede gesundheitsschädliche und unbeabsichtigte Wirkung eines Medikaments, die in Dosierungen auftritt, welche beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnostik oder Therapie üblich sind. Ein „unerwünschter Arzneimittelschaden" ist ein Personenschaden aufgrund der Anwendung/Verabreichung eines Medikamentes.

unerwünschtes Ereignis („adverse event", AE) Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das nach oder während des Einsatzes einer Intervention wie z. B. der Einnahme eines Medikaments eintritt und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Intervention steht. Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis („severe adverse event", SAE) gilt jedes unerwünschte Ereignis, welches tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. Auch beim SAE ist es nicht erforderlich, dass ein Kausalzusammenhang zur Intervention besteht oder vermutet wird.

Validität (innere Validität, Glaubwürdigkeit) Innere Validität bezeichnet das Ausmaß, mit dem die Ergebnisse einer Studie, die „wahren" Effekte, einer Intervention/Exposition wiedergegeben werden, d. h. frei von systematischen Fehlern (Bias) sind. Die innere Validität beruht auf der Integrität des Studiendesigns und ist Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Studienergebnisse in der Routineversorgung (s. externe Validität).

Varianz („variance") Maß für die Streuung von Messwerten. Die Varianz errechnet sich aus der mittleren quadratischen Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert, geteilt durch die Anzahl der Messwerte minus 1.

Verblindung Geheimhaltung der Gruppenzuordnung (Therapie oder Kontrolle) vor Patienten, Studienärzten, Pflegepersonal oder Auswertern, die an einer Studie teilnehmen. Damit soll verhindert werden, dass durch das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit die Therapieantwort der Patienten, das Verhalten der Ärzte oder die Bewertung der Ergebnisse beeinflusst wird. In einfachblinden Studien wissen nur die Patienten nicht über ihre Zuordnung Bescheid, in doppelblinden Studien bleibt die Zuordnung dem Patienten und dem behandelnden Arzt verborgen. Die Verblindung von Ärzten und Patienten ist nicht immer durchführbar (z. B. beim Vergleich von chirurgischen mit medikamentösen Verfahren), wobei eine Verblindung der Endpunktauswerter in der Regel möglich ist (s. Bias).

A1 Studienprotokoll (PROSPERO-Registrierung)

Die PROSPERO-Registrierung vom 15.02.2016 bzw. 16.12.2016 sind in ◘ Abb. 0.1 bzw. ◘ Abb. 0.2 dargestellt.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for Health Research

Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the efficacy, tolerability and safety of medical cannabis (CaPRIs)

Eva Hoch, Miriam Schneider, Chris Friemel, Rupert von Keller

Citation

Eva Hoch, Miriam Schneider, Chris Friemel, Rupert von Keller. Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the efficacy, tolerability and safety of medical cannabis (CaPRIs). PROSPERO 2016 CRD42016053592 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016053592

Review question

How effective, tolerable and safe are medical cannabinoids across a broad range of indications?

Searches

A literature search will be conducted in PubMed, EMBASE, Ebsco, Ovid and Trip Database.
Restrictions:
English or German languages,
publication period: since 2005
Narrative literature reviews and unpublished studies will be excluded.

Types of study to be included

Systematic reviews, meta-analyses, randomized-controlled trials

Condition or domain being studied

Nausea and vomiting due to chemotherapy
Chronic pain
Spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia
HIV / AIDS
Sleep disorder
Mental disorders (Psychosis, Tourette syndrome, Anxiety Disorder, Depression, Addiction)
Glaucoma

Participants/population

Human subjects only.

Intervention(s), exposure(s)

Medical cannabis

Comparator(s)/control

Placebo
Any other active medication

Primary outcome(s)

Efficacy of medical cannabinoids

Secondary outcome(s)

Tolerability and safety of medical cannabinoids

Data extraction (selection and coding)

Titles and abstracts of studies retrieved using the search strategy will be screened independently by two authors to identify studies that potentially meet the inclusion criteria. The full text of these potentially eligible

Page: 1 / 4

◘ **Abb. 0.1** PROSPERO-Registrierung vom 15.02.2016 (Hoch et al. 2016)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for Health Research

studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two researchers. Any disagreement between them over the eligibility of a particular study will be resolved through discussion with a collaborating partner who is an expert in the respective field.
A standardised, pre-piloted form will be used to extract data from the included studies for assessment of study quality and evidence synthesis. Extracted information will include: name of first author, study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; study methodology; recruitment and study completion rates; outcomes and times of measurement; information for assessment of the risk of bias. Two review authors will extract data independently, discrepancies will be identified and resolved through discussion (with a collaborating expert where necessary).

Risk of bias (quality) assessment
Two independent researchers will perform the literature search/study selection/qualitative rating of the selected studies by using standardized protocols and tools (Cochrane Risk of Bias Tool, OECBM Levels of Evidence, SIGN Checklist). A panel of experts will provide scientific and methodological advice.

Strategy for data synthesis
This systematic review will apply a qualitative data synthesis approach and, obviously, study results will be interpreted with respect of their sample size, level of evidence, risk of bias and level of heterogeneity/homogeneity.

Analysis of subgroups or subsets
If the necessary data are available, subgroup analyses will be done to explore different types of participants (e.g. subtypes of diagnoses) and types of cannabinoids, e.g. herbal cannabis, plant-based cannabinoids (Nabiximol) or syntheto-cannabinoids (e.g. cannabidiol, dronabinol, nabilone)

Contact details for further information
Dr Hoch
Eva.Hoch@med.uni-muenchen.de

Organisational affiliation of the review
Clinic of Ludwig-Maximilan-University Munich
www.klinikum.uni-muenchen.de

Review team members and their organisational affiliations
Dr Eva Hoch. Clinic of Ludwig-Maximilan-University Munich
Dr Miriam Schneider. University of Heidelberg
Dr Chris Friemel. Central Institute of Mental Health
Dr Rupert von Keller. Clinic of Ludwig-Maximilan-University Munich

Collaborators
Dr Judith Alferink. Universit y Hospital Muenster, Germany
Professor Jan Copeland. University of New South Wales, Sydney, Australia
Dr Marica Ferry. European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction (EMCDDA), Lisbon, Portugal
Professor Derik Hermann. Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany
Professor Ludwig Kraus. Institute for Therapy Research IFT, Munich, Germany
Professor Beat Lutz. University of Mainz, Germany
Professor Oliver Pogarell. Clinic of the university of Munich, Germany
Dr Martin Storr. Centre fro Endoscopy, Starnberg, Germany
Professor Christoph Fowler. Umea University, Stockholm
Professor Burkhard Hinz. University of Rostock, Germany
Professor Winfried Häuser. Clinic of the University of Saarbruecken, Germany
Professor Frank Petzke. University Medical Centre Goettingen, Germany
Professor Lukas Radbruch. Clinic of the University of Bonn, Germany
Professor Michael Schaefer. Charité Medical Centre of the University of Berlin, Germany

Page: 2 / 4

Abb. 0.1 PROSPERO-Registrierung vom 15.02.2016 (Hoch et al. 2016)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

National Institute for Health Research

Professor Udo Bonnet. EvK Castrop-Rauxel, Germany
Professor Ulrich Preuss. University of Halle-Wittenberg, Germany

Anticipated or actual start date
02 November 2015

Anticipated completion date
31 March 2017

Funding sources/sponsors
German Federal Ministry of Health

Conflicts of interest
None known

Language
German (there is not an English language summary)

Country
Germany

Stage of review
Review_Ongoing

Subject index terms status
Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms
Cannabinoids; Cannabis; Humans; Medical Marijuana; Risk; Safety

Date of registration in PROSPERO
16 December 2016

Date of publication of this version
16 December 2016

Details of any existing review of the same topic by the same authors
Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Rupert von Keller, Eva Hoch. Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the health effects of recreational cannabis use (CaPRIs).
PROSPERO 2016:CRD42016033249
Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016033249

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	No	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

Page: 3 / 4

Abb. 0.1 PROSPERO-Registrierung vom 15.02.2016 (Hoch et al. 2016)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for Health Research

Versions

16 December 2016

PROSPERO
This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

Page: 4 / 4

Abb. 0.1 PROSPERO-Registrierung vom 15.02.2016 (Hoch et al. 2016)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for Health Research

Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the health effects of recreational cannabis use (CaPRIs)

Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Rupert von Keller, Eva Hoch

Citation

Chris Maria Friemel, Miriam Schneider, Rupert von Keller, Eva Hoch. Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the health effects of recreational cannabis use (CaPRIs). PROSPERO 2016 CRD42016033249 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016033249

Review question

What are the short- and long-term consequences of the recreational use of cannabis and synthetic cannabinoids on human health?

Searches

A literature search will be conducted in PubMed, EMBASE, Ebsco, Ovid and Trip Database.

Restrictions: English or German languages; publication period: since 2005; human subjects only.

Narrative literature reviews will be excluded.

Types of study to be included

Systematic reviews/meta-analyses, clinical randomized trials, clinical trials, case control studies, cohort studies, case reports.

Condition or domain being studied

Transient and lasting mental and physical disturbances and diseases associated with the recreational use of natural cannabis products or synthetic cannabinoids.

Participants/population

Recreational users of cannabis or synthetic cannabinoids.

Exclusion: animal data on cannabinoid exposure.

Intervention(s), exposure(s)

Inclusion: acute and chronic exposure to cannabis or synthetic cannabinoids.

Exclusion: animal data.

Comparator(s)/control

Comparisons will be made with the general population which does not consume cannabis or synthetic cannabinoids.

Primary outcome(s)

An overview of the common adverse health effects (physical and mental) which are associated with the recreational use of natural cannabis products or synthetic cannabinoids.

Secondary outcome(s)

None.

Data extraction (selection and coding)

Titles and abstracts of studies retrieved using the search strategy will be screened independently by two authors to identify studies that potentially meet the inclusion criteria. The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two researchers. Any disagreement between them over the eligibility of a particular study will be resolved through discussion with a collaborating partner who is an expert in the respective field.

Abb. 0.2 PROSPERO-Registrierung vom 16.12.2016 (Friemel et al. 2016)

A standardised, pre-piloted form will be used to extract data from the included studies for assessment of study quality and evidence synthesis. Extracted information will include: name of first author, study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; study methodology; recruitment and study completion rates; outcomes and times of measurement; information for assessment of the risk of bias. Two review authors will extract data independently, discrepancies will be identified and resolved through discussion (with a collaborating expert where necessary).

Risk of bias (quality) assessment

Two independent researchers will perform the literature search/study selection/qualitative rating of the selected studies by using standardized protocols and tools (PRISMA, OECBM Levels of Evidence, SIGN Checklist). A panel of experts will provide scientific and methodological advice.

Strategy for data synthesis

This systematic review will apply a qualitative data synthesis approach and, obviously, study results will be interpreted with respect to their sample size.

Analysis of subgroups or subsets

If the necessary data are available, subgroup analyses will be done to explore different types of participants (e.g. by age, gender differences, socioeconomic status, presence or absence or co-morbidities), different settings (e.g. country, general population, clinical setting) or different types of study (e.g. cohort studies, case-series).

Contact details for further information

Eva Hoch

eva.hoch@med.uni-muenchen.de

Organisational affiliation of the review

Clinic of Psychiatry and Psychotherapy of Ludwig-Maximilians-University Munich

www.klinikum.uni-muenchen.de

Review team members and their organisational affiliations

Dr Chris Maria Friemel. Central Institute of Mental Health
Dr Miriam Schneider. Central Institute of Mental Health
Dr Rupert von Keller. Clinic of Psychiatry and Psychotherapy of Ludwig-Maximilians-University Munich
Dr Eva Hoch. Clinic of Psychiatry and Psychotherapy of Ludwig-Maximilians-University Munich

Collaborators

Dr Judith Alferink. University Hospital Muenster, Germany
Professor Jan Copeland. University New South Wales, Sydney, Australia
Dr Marica Ferri. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon, Portugal
Professor Derik Hermann. Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany
Professor Ludwig Kraus. Institute for Therapy Research (IFT), Munich, Germany
Professor Beat Lutz. University of Mainz, Germany
Professor Oliver Pogarell. Clinic of the University of Munich, Germany
Dr Martin Storr. Center for Endoscopy, Starnberg, Germany
Professor Andreas Zimmer. University of Bonn, Germany
Professor Christopher Fowler. Umea University, Sweden
Professor Burkhard Hinz. University of Rostock, Germany
Dr Winfried Häuser. Clinic of the University of Saarbruecken, Germany
Dr Frank Petzke. University Medical Center Goettingen, Germany
Professor Lukas Radbruch. Clinic of the University of Bonn
Professor Michael Schäfer. Charité Medical Center of the University of Berlin, Germany
Professor Udo Bonnet. EvK Hospital Castrop-Rauxel, Germany
Professor Ulrich W. Preuß. University of Halle-Wittenberg, Germany

Anticipated or actual start date

01 November 2015

Anticipated completion date

31 March 2017

Abb. 0.2 PROSPERO-Registrierung vom 16.12.2016 (Friemel et al. 2016)

Funding sources/sponsors
German Federal Ministry of Health

Conflicts of interest
None known

Language
German (there is not an English language summary)

Country
Germany

Stage of review
Review_Ongoing

Subject index terms status
Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms
Cannabinoids; Cannabis; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Humans; Marijuana Smoking; Recreation; Risk Factors; Street Drugs

Date of registration in PROSPERO
15 February 2016

Date of publication of this version
15 February 2016

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

Versions

15 February 2016

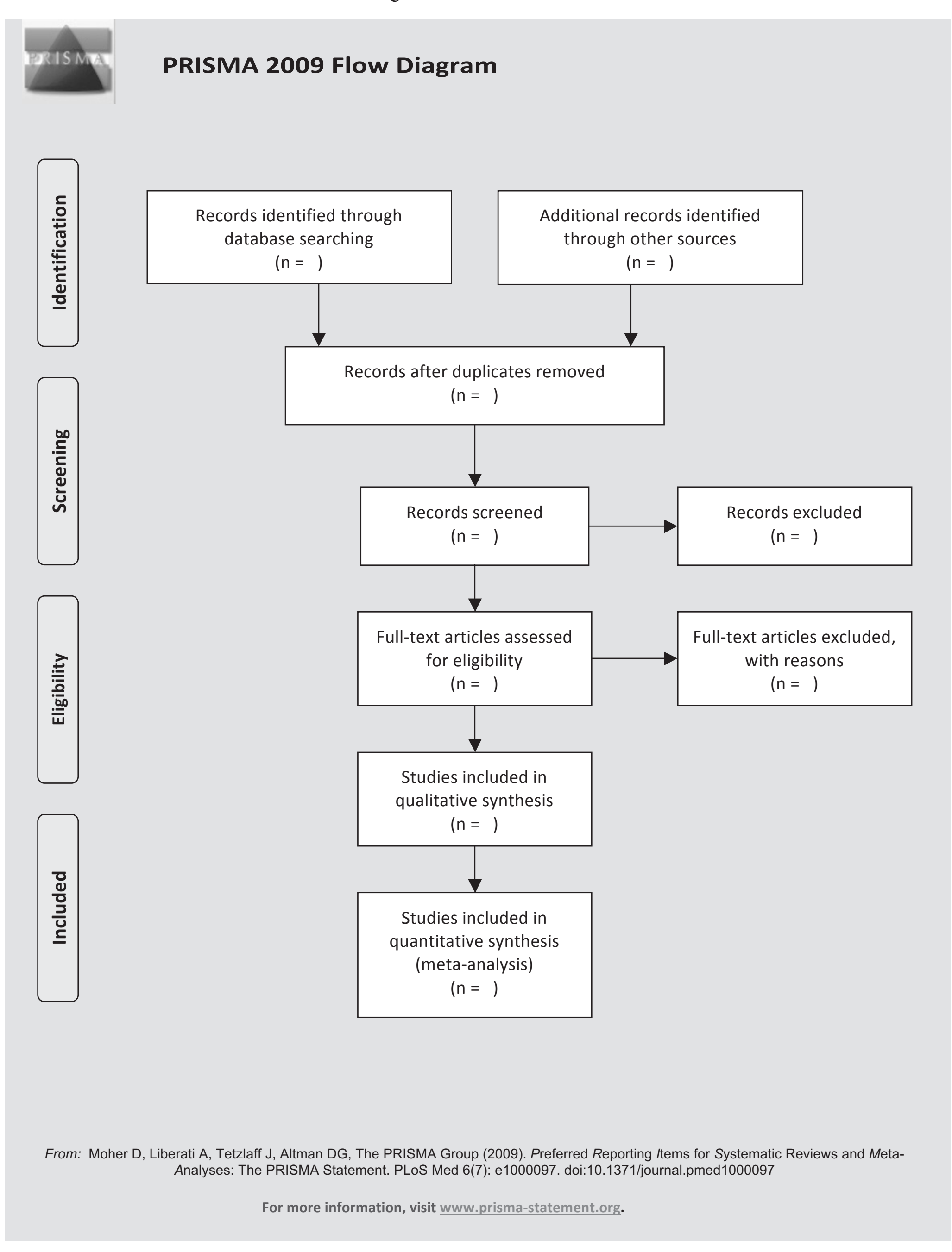
Abb. 0.2 PROSPERO-Registrierung vom 16.12.2016 (Friemel et al. 2016)

A2 Deklaration der Interessenkonflikte aller Beteiligten

Alle Beteiligten haben ihre Interessen offengelegt; die Details sind unter http://extras.springer.com zu finden: dort ist an entsprechender Stelle die ISBN des Buchs 978-3-662-57290-0 anzugeben.

A3 Musterformular „PRISMA Flow Charts“

Das Musterformular ist in ◘ Abb. 0.3 dargestellt.



◘ **Abb. 0.3** Original-Musterformular „PRISMA Flow Charts“ (erhältlich auch unter http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx; Moher et al. 2009)

A4 Musterformular „SIGN-Checkliste"

Das Musterformular ist in ◘ Abb. 0.4 dargestellt.

 **SIGN**	**Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses** SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007,* ***7****:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from* *http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10* *[cited 10 Sep 2012]*
Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*)	
Guideline topic:	Key Question No:
Before completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.	
Checklist completed by:	

Section 1: Internal validity		
In a well conducted systematic review:		***Does this study do it?***
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes ☐ No ☐ **If no reject**
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes ☐ No ☐ Not applicable ☐ **If no reject**
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes ☐ No ☐
1.6	The excluded studies are listed.	Yes ☐ No ☐
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes ☐ No ☐

1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes ☐	No ☐
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes ☐	No ☐
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes ☐ Can't say ☐	No ☐ Not applicable ☐
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes ☐ Not applicable ☐	No ☐
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes ☐	No ☐
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) ☐ Acceptable (+) ☐ Low quality (-)☐ Unacceptable – reject 0 ☐	
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes ☐	No ☐
2.3	**Notes:**		

■ **Abb. 0.4** Original-Musterformular „SIGN Checklist" (Shea et al. 2007; erhältlich auch unter http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html)

A5 Musterformular „ROBIS-Checkliste“

Das Musterformular ist in ◘ Abb. 0.5 dargestellt (Whiting et al. 2016).

ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR

◘ **Abb. 0.5** Original-Musterformular „ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews“ (Whiting et al. 2916)

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/PN/N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/PY/PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

Abb. 0.5 Original-Musterformular „ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews“ (Whiting et al. 2916)

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings Rationale for concern:	LOW/HIGH/UNCLEAR

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	**Concern**	**Rationale for concern**
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria		
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
3. Concerns regarding used to collect data and appraise studies		
4. Concerns regarding the synthesis and findings		

RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Abb. 0.5 Original-Musterformular „ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews“ (Whiting et al. 2916)

A6 Musterformular „Tabelle der Evidenzgrade“

Das Musterformular ist in ◘ Abb. 0.6 dargestellt.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or *n*-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, *n*-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or *n*-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non -randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

*** Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.**

**** As always, a systematic review is generally better than an individual study.**

How to cite the Levels of Evidence Table
OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".
Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653
** OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson*

◘ **Abb. 0.6** Tabelle der Evidenzgrade des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011) [© OCEBM Levels of Evidence Working Group*. „The Oxford 2011 Levels of Evidence“. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson]

Literatur

[1] Cochrane Glossar (2017) Cochrane Deutschland. http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar. Accessed 20.09.2017

[2] DNEbM - Glossar 2011 (2011) Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf/view. Accessed 20.09.2017

[3] Friemel CM, Schneider M, von Keller R, Hoch E (2016) Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the health effects of recreational cannabis use (CaPRIs). PROSPERO 2016 CRD42016033249 [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016033249]

[4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. (2008) Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 336: 924

[5] Hoch E, Schneider S, Friemel CM, von Keller R. Cannabis: potentials and risks. A scientific analysis of the efficacy, tolerability and safety of medical cannabis (CaPRIs). PROSPERO 2016 CRD42016053592 [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016053592]

[6] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H et al. (2015) Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med 12: e1001895

[7] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

[8] OCEBM Levels of Evidence Working Group (Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson) (2011) The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653

[9] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. (2007) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 7: 10 doi:10.1186/1471-2288-7-10

[10] Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 69: 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

Stichwortverzeichnis

Symbole

A

B

C

D

E

F

G

N

O



P

Q

R

S

T

U



V



W



Y

Z